Über p-Nitro- und p-Amidoverbindungen des Anti-, Thio- und Anilopyrins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Heinrich Boie

aus Kronprinzenkoog in Dithmarschen (Holstein.)

AGAD. LANDRAT BIBL.

ROSTOCK

Ww. H. Winterberg's Buchdruckerei

1910.

Referent: Herr Professor Dr. A. Michaelis.

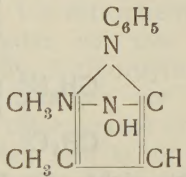
Meinem lieben Vater in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551520_0053

Theoretischer Teil.

In Anbetracht der Tatsache, dass das Ammoniak[1] und die verschiedensten Derivate des Ammoniaks, sowie auch das Phenylhydrazin,[2] mit dem Antipyrinchlorid reagieren und Pyrine bilden, lag die Vermutung nahe, dass auch das Hydroxylamin, ein Abkömmling von dem Ammoniak, mit dem Antipyrinchlorid reagieren und ein Hydroxylaminopyrin oder besser, nach der NOH-Gruppe berzeichnet, ein Oximpyrin von der Zusammensetzung



bilden würde.

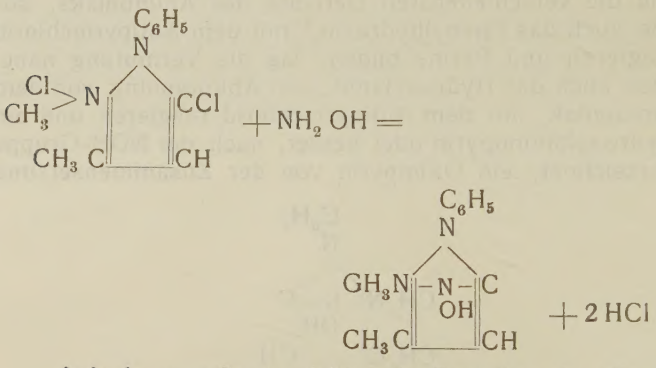
Auf Anregung von Herrn Prof. A. Michaelis hin, habe ich aus diesem Grunde die Einwirkung von Hydroxylamin auf Antipyrinchlorid eingehend untersucht und bin zu dem Resultate gekommen, dass das Hydroxylamin nicht in der zu erwartenden Weise mit dem Antipyrinchlorid reagiert. Ich habe unter den verschiedensten Versuchsbedingungen Hydroxylamin auf Antipyrinchlorid einwirken lassen und in jedem Falle aus Antipyrinchlorid Antipyrin zurückgewonnen.

Lässt man in wässeriger Lösung auf Antipyrinchlorid berechnete Mengen Hydroxylamin, das man aus dem salzsauren Salze mit Natriumkarbonat frei macht, einwirken, so tritt in der Kälte keine Reaktion ein. Beim Erwärmen bemerkt man jedoch deutlich den Geruch nach Ammoniak und es beginnt bald eine lebhafte Entwicklung von Stickstoff, den man, wenn man die

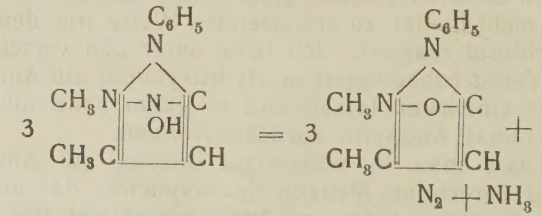
[1]) Ber. 36/3279. Brust, Inaug.-Diss. Rostock 1903.
[2]) Kobert, Inaug.-Diss. Rostock 1909.

Reaktion in einer Kohlensäure-Atmosphäre vorgehen lässt, über Kalilauge auffangen und als solchen identifizieren kann. Arbeitet man in wasserfreier methylalkolischer Lösung und macht das Hydroxylamin aus dem salzsauren Salze mit Methylalkoholat frei, so tritt die Reaktion schon in der Kälte ein.

Intermediär kann man sich wohl die Bildung eines Oximes vorstellen.



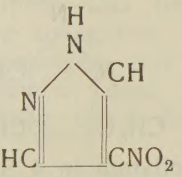
Jedoch es gelingt nicht, die Reaktion in diesem Punkte festzuhalten, sie geht weiter und aus drei Molekülen des intermediären Oxims entstehen drei Moleküle Antipyrin, zwei Atome Stickstoff und ein Molekül Ammoniak.



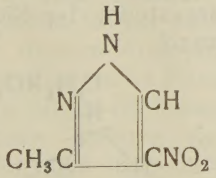
Bei meinen Versuchen habe ich festgestellt, dass man nach dieser Reaktion aus Antipyrinchlorid quantitativ Antipyrin erhält. Das Hydroxylamin ist in seiner Wirkungsweise, aus den Halogenalkylaten der Halogenpyrazole Antipyrin zu bilden, kräftiger wie das alkoholische Alkali, jedoch schwächer, wie das feuchte Silberoxyd.

Ich habe nun von dieser Reaktion Gebrauch gemacht, um aus dem Jodmethylat des 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazols, das von Alkalien nicht angegriffen wird, das 1-p-Mononitroantipyrin darzustellen. Im Anschluss an dasselbe erhielt ich auch die andern Pyrine, das Mononitrothiopyrin und das Mononitroanilopyrin. Ebenso habe ich auch von dem Dinitrochlorpyrazol ausgehend, die entsprechenden Dinitroantipyrine, Dinitrothiopyrine und Dinitroanilopyrine erhalten. Die isomeren Mononitroverbindungen der ortho und meta Reihe des Antipyrins und Thiopyrins sind von Graff,[3] die des Anilopyrins von Gesing[4] eingehend untersucht. Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieser obengenannten sechs Reihen Pyrine diente mir das von Behn[5] durch Nitrieren des 1-Phenyl 3 methyl 5 chlorpyrazols dargestellte 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazol und das weiter von ihm beschriebene 1-o-p-Dinitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazol, das sich jedoch nach meinen Untersuchungen als das 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 4 nitro 5 chlorpyrazol erwies.

Mit den Pyrazolen sind schon früher verschiedene Nitrierungsversuche gemacht worden. Buchner und Frisch[6] erhielten das einfache 4 Nitropyrazol,

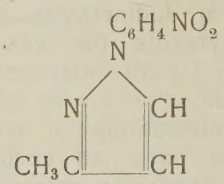


Knorr[7] das 3 Methyl 4 nitropyrazol



[3]) Inaug.-Dissertation Rostock 1908.
[4]) Inaug.-Dissertation Rostock 1907.
[5]) Ber. 33/2596. Inaug.-Dissertation Rostock 1900.
[6]) Annal. 273/265.
[7]) Annal. 279/228, 279/221.

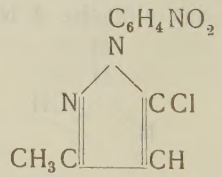
und das 1-p-Nitrophenyl 3 methylpyrazol.



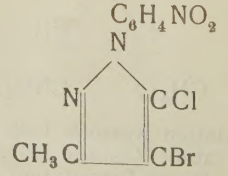
Diese drei nitrierten Pyrazole zeigen, dass das Wasserstoffatom in 4 Stellung sehr reaktionsfähig ist, dass aber, sobald in 1 Stellung ein Phenylrest steht, das para Wasserstoffatom im Phenylrest noch leichter substituiert wird als das in 4 Stellung des Pyrazolkernes.

Behn hat nun Nitrierungsversuche mit dem 1 Phenyl 3 methyl 5 chlorpyrazol gemacht und aus seinen Versuchen kann man schliessen, dass die beiden in Frage kommenden Wasserstoffatome sich hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit gleich denen des einfachen 1 Phenyl 3 methylpyrazols verhalten.

Mit genau berechneten Mengen Salpetersäure resultiert das 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazol.

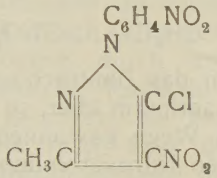


Das Wasserstoffatom in 4 Stellung bewahrt jedoch seine Substitutionsfähigkeit. Denn mit Brom entsteht das von Behn dargestellte 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 4 brom 5 chlorpyrazol

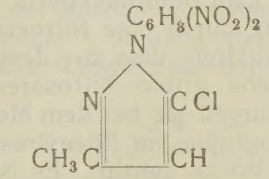


Wendet man anstatt Brom Salpetersäure an, so wird eben, da schon das para Wasserstoffatom im

Phenylrest durch eine Nitrogruppe besetzt ist, das Wasserstoffatom in 4 Stellung des Pyrazolkernes substituiert. Es entsteht das 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 4 nitro 5 chlorpyrazol,

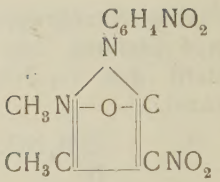


das Behn irrtümlich als das 1-o-p-Dinitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazol betrachtete.

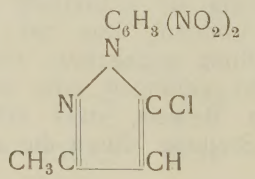


Würde die von Behn angegebene Formel ihre Richtigkeit haben, so müsste auch in der Dinitroverbindung das Wasserstoffatom in 4 Stellung durch Brom substituiert werden können. Das hat aber weder Behn in seiner Abhandlung angegeben, noch ist es mir bei meinen Versuchen gelungen eine solche Substitution auszuführen, ein Beweis, dass schon das Wasserstoffatom in 4 Stellung durch die zweite Nitrogruppe besetzt ist.

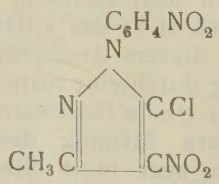
Den sichersten positiven Beweis für meine Behauptung führte ich aber dadurch, dass ich das 1-p-Nitrophenylchlorpyrazol in das entsprechende Antipyrin überführte und in diesem Antipyrin dass Wasserstoffatom in 4 Stellung durch eine Nitrogruppe substituierte. Ich gelangte so zu einem Dinitroantipyrin, das die eine Nitrogruppe in para Stellung des Phenylrestes, die zweite Nitrogruppe aber in 4 Stellung des Pyrazolkernes enthält.



Führte ich nun das Dinitrochlorpyrazol in das entsprechende Dinitroantipyrin über, so zeigten diese beiden auf verschiedenem Wege gewonnenen Dinitroantipyrine nicht allein in ihren Nitroverbindungen, sondern auch in ihren Amido- und Acetylderivaten dieselben Schmelzpunkte und dieselben charakteristischen Eigenschaften. Dadurch, dass in dem Dinitroantipyrin das Wasserstoffatom in 4 Stellung durch eine Nitrogruppe besetzt ist, lässt sich auch erklären, dass bei dem Dinitroantipyrin die charakteristische grüne Nitrosoreaktion auf Antipyrin versagt, während sie bei dem Mononitroantipyrin, in dem die Nitrogruppe im Phenylrest sitzt, in sehr charakteristischer Weise auftritt. Es ist also unzweifelhaft der Beweis geliefert, dass die von Behn aufgestellte Formel für das Dinitrochlorpyrazol



zu verwerfen ist und durch folgende Formel

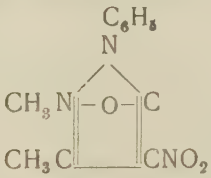


ersetzt werden muss.

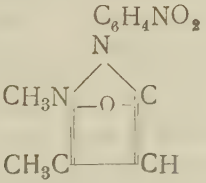
Um von den oben genannten von Behn dargestellten Mono- und Dinitrochlorpyrazolen zu den entsprechenden Mono- und Dinitroantipyrin zu gelangen,

dienten mir die Forschungen von Michaelis und Römer[8] und die von Michaelis und Pasternak[9] zum Vorbilde. Wie es diesen gelang aus den Halogenalkylen des Chlorpyrazols durch Austausch der Halogene durch Sauerstoff zu dem Antipyrin zu gelangen, und wie es weiter Herrn Prof. A. Michaelis gelungen ist, durch Austausch der Halogene durch andere zweiwertige Elemente oder organische Radikale zu den verschiedensten Pyrinen zu gelangen, so gelang es auch mir über die Jodmethylate resp. über die Sulfatmethylate der Mono- und Dinitrochlorpyrazole die oben genannten Mono- und Dinitropyrine zu erhalten.

Lässt man auf das Antipyrin direkt Salpetersäure einwirken, so tritt der Nitrogruppe niemals an das Phenyl, sondern immer in die 4 Stellung des Antipyrinkernes. Es resultiert so das schwach basische 4 Nitroantipyrin,



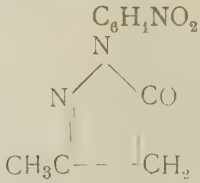
welches nach Knorr und Geuter[10] durch reduzierende Agentien leicht in das sehr reaktionsfähige 4 Amidoantipyrin übergeführt werden kann. Diese Körper das 4 Nitro- und 4 Amidoantipyrin sind leicht zugänglich und von Knorr und Stolz[11] nebst ihren Derivaten genau untersucht. Um aber das dem 4 Nitroantipyrin isomere 1-p-Nitroantipyrin



[8]) Ber. 31/2908.
[9]) Ber. 32/2400.
[10]) Ber. 17/2037.
[11]) Annal. 293/58.

darzustellen, führte nur der schon angegebene Weg über das Jodmethylat des im Phenylreste nitrierten Chlorpyrazoles zum Ziele.

Die Methylierungsversuche mittels Dimethylsulfat, das dem 1-p-Nitroantipyrin entsprechende Pyrazolon[12]



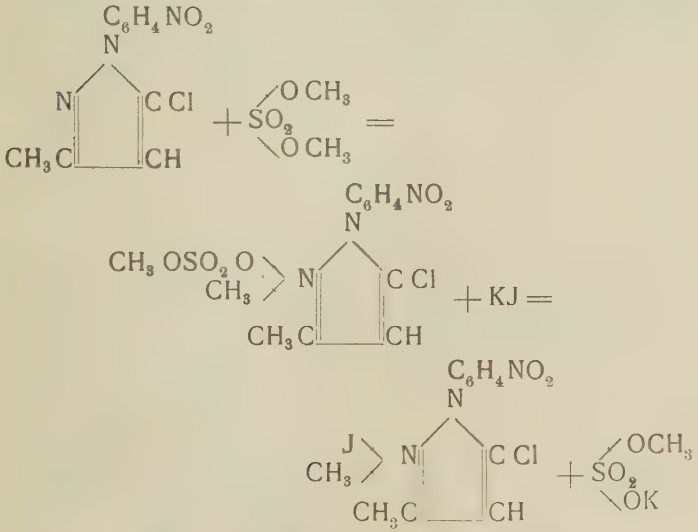
in Antipyrin überzuführen, führten zu keinem praktisch brauchbaren Resultate. Er scheinen hier bei dem im Phenylrest nitrierten Pyrazolon dieselben Schwierigkeiten zur Antipyrinbildung obzuwalten, auf die Behn bei den Jodalkylen des im Phenylreste nitrierten Halogenpyrazols hingewiesen hatte.

Behn[13] hatte schon versucht, Jodmethyl an das von ihm dargestellte 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazol anzulagern. Er erhielt aber immer das Jodmethylat des Jodpyrazols, indem nicht nur eine Anlagerung des Jodmethyls stattfand, sondern auch regelmässig das Chloratom in 5 Stellung durch Jod ersetzt wurde. Behn hatte weiter versucht, in diesem von ihm dargestellten Jodmethylate des 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 jodpyrazols mittels Alkali oder Silberoxyd die Halogene durch Sauerstoff zu ersetzen, um zu einem im Phenylreste nitrierten Antipyrin zu gelangen. Aber alle seine Versuche führten nicht zu dem gewünschten Resultate. Auf Grund seiner Untersuchung glaubte er beweisen zu können, dass nicht allein durch das steigende Atomgewicht des Halogens der 5 Pyrazole, sondern auch durch den Eintritt einer Nitrogruppe in den Phenylrest die Schwierigkeiten wachsen, mit den gebräuchlichen Mitteln aus den Jodmethylaten der Halogenpyrazole Antipyrin darzustellen.

Mir ist es gelungen, mittels des jetzt so oft zu Methylierungszwecken verwendeten Dimethylsulfates

[12]) Höchster Farbwerke Pat. Nr. 61794.
[13]) Inaug-Dissert. Rost. 1900.

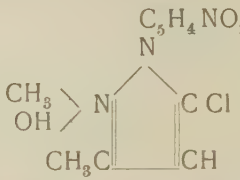
über das Sulfatmethylat weg durch Versetzen der wässerigen, neutralen Lösung mit Jodkalium zu dem von Behn gesuchten Jodmethylate des 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazols zu gelangen und aus diesem mittels Hydroxylamin oder feuchten Silberoxyd das 1-p-Nitroantipyrin darzustellen, welches Behn vergelblich zu erhalten versuchte. Das Dimethylsulfat lagert sich an das 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazol an und wird durch Versetzen der neutralen, wässrigen Lösung mit Jodkalium in das Jodmethlyat übergeführt.



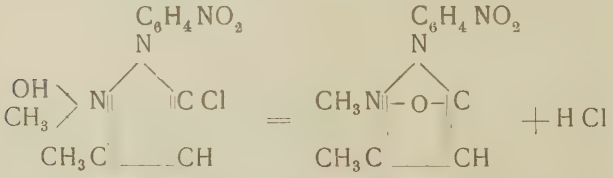
Das Jodmethylat verhält sich gegen ätzendes Alkali in wässeriger, sowie in alkoholischer Lösung völlig indifferent und bildet kein Antipyrin. Die oben untersuchte kräftige Wirkungsweise des Hydroxylamins auf Antipyrinchlorid liess darauf schliessen, dass man von dem Jodmethylate mittels Hydroxylamin zu dem entsprechenden im Phenylrest nitrierten Antipyrin gelangen würde. Meine Versuche ergaben in der Tat die Richtigkeit dieser Schlussfolgerung. Allerdings scheinen auch hier, zumal wenn man mit grösseren Mengen arbeitet, durch den Eintritt der Nitrogruppe in den Phenylrest die-

selben Schwierigkeiten zur Antipyrinbildung dem Hydroxylamin gegenüber zu bestehen, wenn auch in geringerem Masse als bei der Anwendung von Alkali.

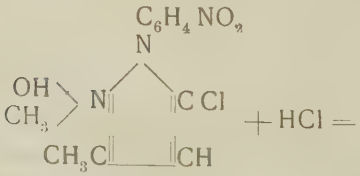
Zu bedeutend besseren Antipyrinausbeuten gelangt man jedoch, wenn man eine wässerige Lösung des Jodmethylates des 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 5 chlorpyrazols mit frisch bereitetem, feuchtem Silberoxyd in reichlichem Überschuss zur Trockene eindampft, eine Methode, die schon früher von Graff[14] bei der Darstellung des 1-m-Nitroantipyrins angewandt wurde. Das feuchte Silberoxyd setzt aus dem Jodmethylate die entsprechende quaternäre Ammoniumbase in Freiheit, die sich durch starke alkalische Reaktion bemerkbar macht.



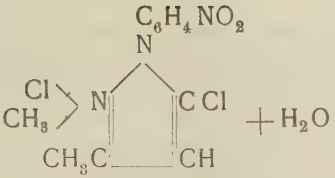
Die Ammoniumbase spaltet beim Eindampfen Salzsäure ab und bildet Antipyrin



Die freiwerdende Salzsäure setzt sich aber sofort wieder mit einer aequivalenten Menge Ammoniumbase zu dem Chlormethylateum.



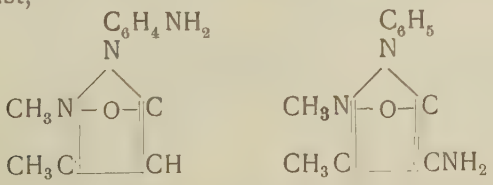
[14]) Inaug.-Dissert. Rostock 1908.



Das überschüssige Silberoxyd und das weitere Eindampfen bewirkt, dass die Reaktion nicht auf diesem Punkte stehen bleibt, sondern dass durch erneutes Einwirken von Silberoxyd auf das resultierende Chlormethylat wiederum Ammoniumhydroxyd gebildet wird und weitere Mengen Antipyrin nach obiger Formel entstehen.

Das 1-p-Nitroantipyrin zeigt schwach basische Eigenschaften. Mit Säuren bildet es Salze, von denen das Platindoppelsalz und das pikrinsaure Salz gut krystallisieren, während das salzsaure Salz sehr hygroskopisch ist und leicht dissoziiert. Die Reaktionsfähigkeit des Antipyrins hat sich durch den Eintritt der elektronegativen Nitrogruppe in den Phenylrest nur wenig geändert. Das Wasserstoffatom in 4 Stellung hat seine Substitutionsfähigkeit gegen elektronegative Gruppen bewahrt. Mit Brom gibt es das 4 Bromantipyrin, mit salpetriger Säure das grüne 4 Nitrosoantipyrin und mit Salpetersäure das 4 Nitroantipyrin.

Reduziert man das 1-p.-Nitroantipyrin mit Zinn und Salzsäure, so kommt man zu dem 1-p-Amidoantipyrin, das mit dem von Knorr[15] dargestellten 4 Amidoantipyrin isomer ist,

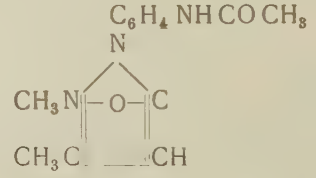


sich jedoch hinsichtlich seiner schwächeren chemischen Reaktionsfähigkeit von dem Knorrschen 4 Amidoantipyrin wesentlich unterscheidet. Das oben genannte 1-p-Amidoantipyrin ist bereits früher von den Farbwerken Meister, Lucius und Brüning dargestellt werden. Nach

[15]) Annal. 293/57/58.

deren Patent Nr. 92990 gelangt man von p. Acetylamidopyrazolon aus auf einem Umwege zu p-Acetylamidoantipyrin und zu p-Amidoantipyrin selbst, indem man in das p-Acetylamidopyrazolon eine Acetylgruppe in 5 Stellung einführt, dann alkyliert und schliesslich die Säureradikale eleminiert. Das Wesentliche dieses Verfahrens besteht also darin, dass man das Sauerstoffatom des p-Acetylamidophenylmethylpyrazolons vor der Alkylierung durch die Acetylgruppe bindet.

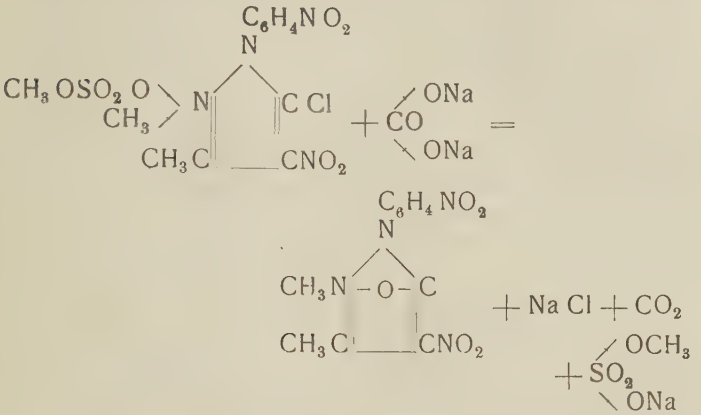
Die Amidobase nimmt zwei Moleküle Salzsäure auf und bildet das salzsaure Salz, das einerseits ein HCl an die Amidogruppe gebunden enthält, andererseits ein Chloratom an das andere in 2 Stellung befindliche Stickstoffatom, ein Wasserstoftatom an das Sauerstoffatom in 5 Stellung. Mit Essigsäureanhydrid wird die Amidogruppe acetyliert.



Diese Acetylverbindung hat gewisses theoretisches pharmakologisches Interesse, da sie sowohl zu dem Antipyrin als auch zu dem Acetanilid in engster Beziehung steht. Säurechloride, wie Benzoylchlorid und Benzolsulfochlorid, wirken gleichfalls substituierend auf die Amidogruppe ein. Durch den Eintritt der elektronegativen Säurerediale in die Amidogruppe hat das Wasserstoffatom in 4 Stellung seine Reaktionsfähigkeit elektronegativen Gruppen gegenüber noch nicht verloren. Mit Brom gibt es die entsprechenden Bromderivate, mit salpetriger Säure die entsprechenden grünen Nitrosoverbindungen.

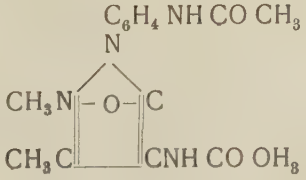
Während durch den Eintritt einer Nitrogruppe in den Phenylrest die Schwierigkeiten wachsen, aus dem Jodmethylat des Chlorpyrazols Antipyrin zu bilden, so wird dagegen durch den Eintritt einer zweiten Nitrogruppe in 4 Stellung des Pyrazolkernes die Antipyrinbildung bedeutend erleichtert. Schon mit Natriumkarbonat geht die Antipyrinbildung aus dem Sulfatmethylat

des 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 4 nitro 5 chlorpyrazols vor sich.



Dieses direkt aus dem Dinitrochlorpyrazol gewonnene Dinitroantipyrin ist vollkommen identisch mit dem Dinitroantipyrin, das aus dem von Mononitrochlorpyrazol gewonnenen Mononitroantipyrin entsteht, indem das Wasserstoffatom in 4 Stellung durch eine Nitrogruppe ersetzt wird. Auch ihre Amido- und Acetylderivate, sowohl aus dem einen als auch aus dem anderen Dinitroantipyrin gewonnen, sind dieselben Verbindungen. Diese Identität der beiden Verbindungen diente zur Richtigstellung der Konstitutionsformel für das Dinitrochlorpyrazol.

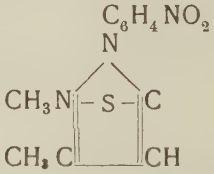
Von besonderem pharmakologischen Interesse hinsichtlich seiner physiologischen und therapeutischen Wirkung auf den tierischen und menschlichen Organismus musste das schon erwähnte 1-p-Acetylamido 4 acetylamidoantipyrin sein.



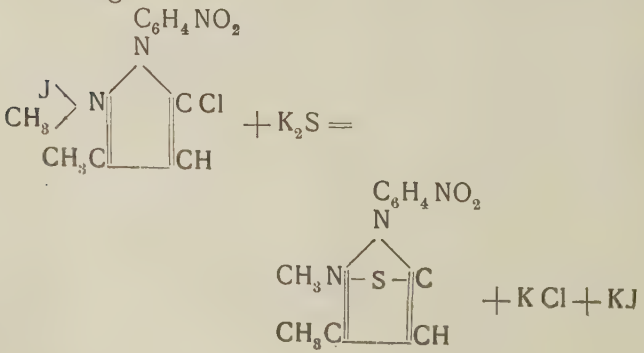
Die von Herrn Prof. Dr. Kobert angestellten physiologischen Versuche über die Wirkung dieser Verbindung auf Tier- und Menschenblut und auf lebende Organismen von Kalt- und Warmblütlern haben ergeben, dass der Körper vollkommen indifferente und ungiftige Eigenschaften besitzt.

Die von der Firma Bayer untersuchten therapeutischen Wirkungen an fiebernden Personen hatten jedoch das Ergebnis, dass dieses neue Antipyrinderivat nicht als Fiebermittel Verwendung finden kann, da es die Temperatur nicht merklich heruntersetzt.

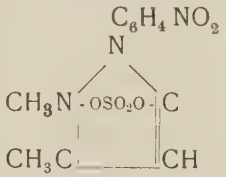
Das dem 1-p-Nitroantipyin entsprechende 1-p-Nitrothiopyrin



lässt sich nach den allgemeinen Darstellungsweisen der Thiopyrine gewinnen, indem man in dem Jodmethylate des 1-p-Nitrophenyl- 3 methyl 5 chlorpyrazols mit neutralem Kaliumsulfid die beiden Halogenatome durch Schwefel ersetzt. Man verwendet zweckmässig anstatt des sonst gebräuchlichen Kaliumsulfhydrates neutrales Kaliumsulfid, um eine reduzierende Wirkung des gebildeten Schwefelwasserstoffes auf die Nitrogruppe zu verhindern. Die Umsetzung erfolgt nach folgender Gleichung

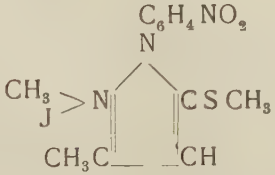


Das 1-p-Nitrothiopyrin ist eine schöne, rote krystallinische Verbindung mit schwach basischen Eigenschaften, das mit Säuren sehr hygroskopische und leicht dissoziierbare Salze bildet. Oxydiert man das Thiopyrin mit Chlor in wässeriger Lösung, so geht es in das 1-p-Nitrothiopyrintrioxyd über.

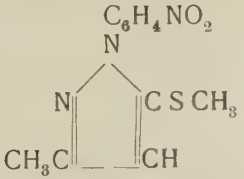


Der Schwefel geht von der zweiwertigen Form in die sechswertige über, indem ein inneres Salz der Sulfonsäure entsteht.

Das 1-p-Nitrothiopyrin lagert Jodmethyl an, indem das Jod an das Stickstoffatom in 2 Stellung die Methylgruppe an Schwefel tritt und so ein quaternäres Ammoniumjodid entsteht.



Durch Erhitzen dieses Jodmethylates wird Jodmethyl wieder abgespalten, und es resultiert das dem 1-p-Nitrothiopyrin isomere 1-p-Nitropseudothiopyrin.

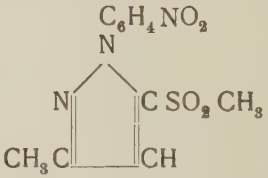


Diese Verbindung hat bereits früher Besson[16] durch Nitrieren des einfachen Pseudothiopyrins erhalten. Bezüglich der Stellung, in welche die Nitrogruppe einge-

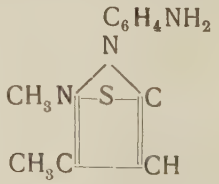
[16]) Inaug.-Diss. Rostock 1903.

treten war, hatte er nach den Untersuchungen, die Knorr[17] über die Nitrierung der Pyrazole ausgeführt hatte, angenommen, dass wahrscheinlich die Nitrogruppe in den Phenylrest, und zwar in para-Stellung getreten sei. Durch die Identität des von Besson dargestellten und des von mir dargestellten Nitropseudothiopyrins ist die Richtigkeit seiner Annahme bestätigt. Das 1-p-Nitropseudothiopyrin besitzt, im Gegensatz zu den Angaben von Graff über die der o und m Reihe, noch schwach basische Eigenschaften. Die Salze sind schwer isolierbar, sehr hygroskopisch und dissoziieren leicht. In 4 Stellung lässt sich leicht ein Brom einführen.

Während das 1-p-Nitrothiopyrin durch Oxydation in das Thiopyrintrioxyd übergeführt wird, so geht das 1-p-Nitropseudothiopyrin bei der Oxydation in das entsprechende Sulfon über, indem der zweiwertige Schwefel zwei Sauerstoffatome aufnimmt und sechswertig wird

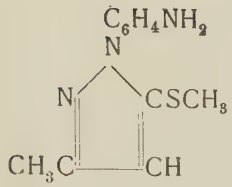


Mit Zinn und Salzsäure werden die Nitrogruppen im Nitrothiopyrin und im Nitropseudothiopyrin zu Amidogruppen reduziert, und es resultieren die entsprechenden Amidobasen.



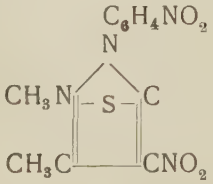
1-p-Amidothiopyrin.

[17]) Annal. 278/221.

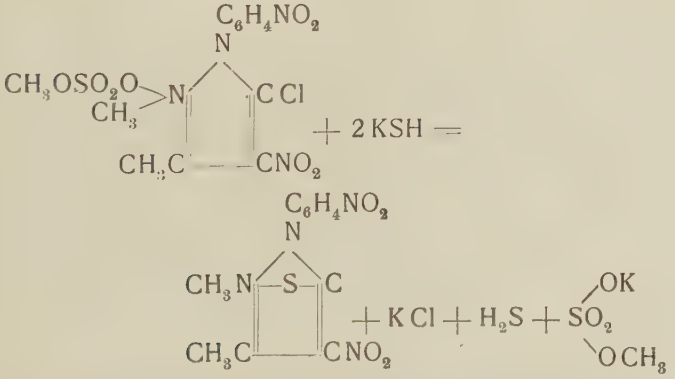


1-p-Amidopseudothiopyrin.

Beide Amidobasen nehmen 2 Moleküle Salzsäure auf und bilden die salzsauren Salze. Mit Essigsäureanhydrid behandelt, gehen sie in die entsprechenden Acetylderivate über. Das dem 1-p-Nitro- 4 nitroantipyrin entsprechende 1-p-Nitro 4 nitrothiopyrin



lässt sich analog dem Mononitrothiopyrin gewinnen, in der Weise dass man an das Dinitrochlorpyrazol Dimethylsulfat anlagert und das Chlor und den einwertigen Methylschwefelsäurerest mittels Kaliumsulfhydrat durch Schwefel ersetzt.

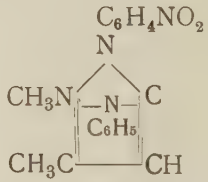


Die beiden Nitrogruppen sind gegen die reduzierende Wirkung des Schwefelwasserstoffs beständig, und aus

dem Grunde kann man hier anstatt des neutralen Kaliumsulfid das Kaliumsulfhydrat verwenden, ohne befürchten zu müssen, dass die Nitrogruppen zu Amidogruppen reduziert werden. Durch den Eintritt einer zweiten Nitrogruppe in 4 Stellung des Kernes hat das Thiopyrin seinen basischen Charakter verloren und vermag mit Säuren keine Salze mehr zu bilden. In seinen sonstigen Eigenschaften aber gleicht es dem Mononitrothiopyrin. Mit Jodmethyl bildet es das Jodmethylat. Spaltet man Jodmethyl wieder ab, so kommt man zu dem Dinitropseudothiopyrin, das oxydiert in das entsprechende Sulfon übergeht.

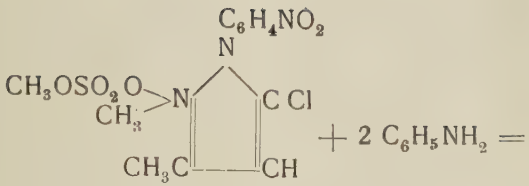
Die Nitrogruppe sowohl des Dinitrothiopyrins als auch des Dinitropseudothiopyrins lassen sich zu Amidogruppen reduzieren, von denen bemerkenswert ist, dass sie beide mit einem Molekül Krystallwasser krystallisieren. Mit Essigsäureanhydrid geht die Diamidobase in das entsprechende Diacetylderivat über.

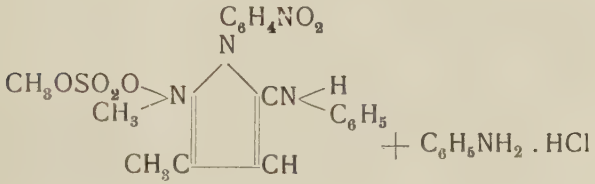
Das dem Mononitroantipyrin und Mononitrothiopyrin entsprechende Mononitroanilopyrin

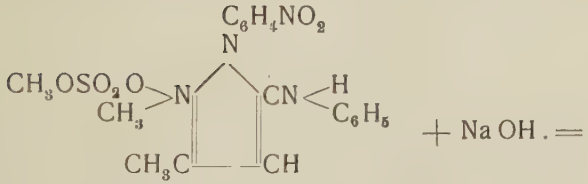


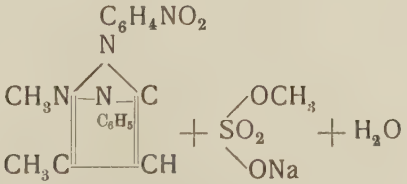
lässt sich nach dem Vorbilde des von Heppner[18] aus dem Antipyrinchlorid dargestellten Anilopyrins unter Umgehung des Jodmethylates in einer einfacherer Weise aus dem Sulfatmethylate des Mononitrochlorpyrazols gewinnen. Das Mononitrochlorpyrazol wird mit Dimethylsulfat in das entsprechende Sulfatmethylat übergeführt und aus dem Sulfatmethylat durch Erhitzen mit Anilin und Versetzen mit Alkali in der bekannten Weise das Mononitroanilopyrin gewonnen.

[18]) Ber. 26/3279.



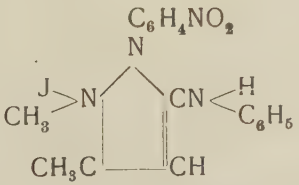






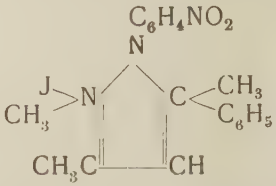
Das Mononitroanilopyrin krystallisiert in sehr schönen dunkelroten Krystallen, die basische Eigenschaften zeigen und mit Säuren beständige Salze bilden.

Grosses Krystallisationsvermögen besitzt das jodwasserstoffsaure Salz,

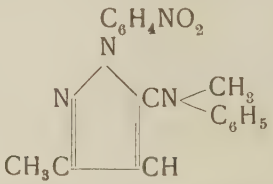


das gleichzeitig als das Jodmethylat des 1-p-Nitrophenylanilinopyrazols aufgefasst werden kann.

In seinem Verhalten gegen Jodalkyle ähnelt es den entsprechenden Verbindungen der Thiopyrinreihe. Mit Jodmethyl vereinigt es sich zu dem Jodmethylat des 1-p-Nitroanilopyrins



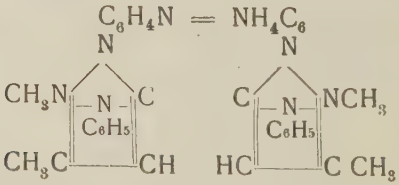
Wird Jodmethyl wieder abgespalten, so kommt man, wie bei den Thiopyrinen zu den Pseudothiopyrinen, so auch hier zu dem 1-p-Nitropseudoanilopyrin,



das in schönen, langen, gelben Nadeln krystallisiert.

Reduziert man das 1-p-Nitroanilopyrin in saurer Lösung, so erhält man das 1-p-Amidoanilopyrin, das in reinem Zustande erhalten werden kann, während das Acetylderivat nicht krystallinisch zu bekommen war.

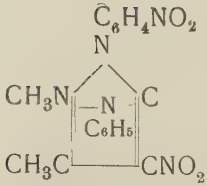
Reduziert man dagegen in neutraler Lösung mit Aluminiumamalgam, so erhält man, wie Gesing[19] in der ortho Reihe, einen schönen roten Azokörper,



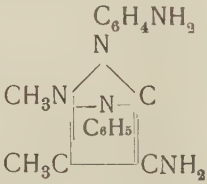
Das dem Dinitroantipyrin und dem Dinitrothiopyrin entsprechende Dinitroanilopyrin

---

[9]) Inaug. Diss. Rost. 1907.



lässt sich in analoger Weise, wie das Mononitroanilopyrin aus dem Mononitrochlorpyrazol, aus dem Dinitrochlorpyrazol gewinnen. Durch den Eintritt einer zweiten Nitrogruppe ist der basische Charakter des Anilopyrins verloren gegangen. In saurer Lösung werden die beiden Nitrogruppen zu Amidogruppen reduziert und es resultiert das 1-p-Amido 4 amidoanilopyrin

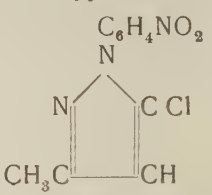


Reduktionsversuche in alkalischer sowie auch in neutraler Lösung führten jedoch nicht zu einer dem Dinitroanilopyrin entsprechenden Azoverbindung.

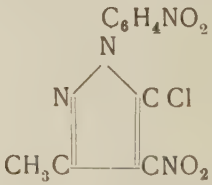
Experimenteller Teil.

Ausgangsmaterial.

Als Ausgangsmaterial für meine Untersuchungen diente mir das von Behn[1] dargestellte 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol



und das weiter von ihm dargestellte Dinitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol. Diese Verbindung enthält aber nicht, wie Behn angegeben, die zweite Nitrogruppe im Phenylrest, sondern im Pyrazolkerne in 4 Stellung entsprechend der Formel,



wie ich durch besondere schon in der Einleitung angegebene Versuche bewiesen habe.

Nitriert man das 1-Phenyl 3-methyl 5-chlorpyrazol mit rauchender Salpetersäure, so gelingt es weder die Mononitroverbindung noch die Dinitroverbindung in reinem Zustande zu erhalten. Giesst man ein solches Nitrierungsprodukt in kaltes Wasser, so erhält man immer ein Gemisch von beiden Nitroverbindungen, die sich durch Behandeln mit kalter konzentrierter Salzsäure trennen lassen. Die Mononitroverbindung löst

[1]) Inaug. Dissert. Rostock 1900.

sich in der Salzsäure, während die Dinitroverbindung ungelöst zurückbleibt.

Verwendet man aber anstatt der rauchenden Salpetersäure Salpeter-Schwefelsäure, so hat man es in der Hand, die Reaktion so zu leiten, dass man entweder nur Mononitroverbindung oder nur Dinitroverbindung erhält.

Will man nur die Mononitroverbindung darstellen, so muss man genau die theoretisch nach der Gleichung

$$C_{11}H_9N_2Cl + NO_2OH = C_{11}H_8N_2ClNO_2 + H_2O$$

berechnete Menge HNO_3 in Form der gewöhnlichen konzentrierten Salpetersäure, deren Gehalt man an reiner HNO_3 bestimmt hat, anwenden. Dieses Quantum Salpetersäure mischt man mit der doppelten Gewichtsmenge Schwefelsäure, trägt die Mischung langsam in eine Lösung des Chlorpyrazols in der zehnfachen Menge konzentrierter Schwefelsäure ein und erwärmt längere Zeit auf dem Wasserbade. Giesst man dieses Nitrierungsprodukt in Wasser, so scheidet sich nur die Mononitroverbindung ab, die sich ohne Rückstand vollkommen in konzentrierter Salzsäure lösst.

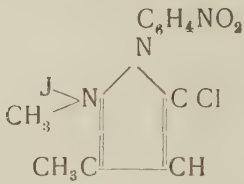
Die reine Dinitroverbindung dagegen lässt sich nicht in entsprechender Weise mit der theoretisch berechneten Menge Salpetersäure darstellen. Zu ihrer Reindarstellung ist es nötig, die Lösung des Chlorpyrazols in der 15fachen Menge konzentrierter Schwefelsäure mit der doppelten Gewichtsmenge rauchender Salpetersäure zu versetzen und längere Zeit auf dem Wasserbade zu erwärmen. Ein auf diese Weise gewonnenes Produkt enthält nur die Dinitroverbindung und keine in Salzsäure lösliche Mononitroverbindung.

Aus diesen beiden nitrierten Chlorpyrazolen ist es mir gelungen, durch Anlagerung von Jodmethyl resp. von Dimethylsulfat und eventuelle darauf folgende Substitution des Methylschwefelsäurerestes durch Jod zu den schon im theoretischen Teil erwähnten sechs Reihen von Pyrinen zu gelangen.

I.

1-p-Nitrophenyl 2-3-dimethyl 5-pyrazolon oder 1-p-Nitroantipyrin.

Jodmethylat des 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.



$C_{11}H_{11}N_3O_2$ JCl 379,53.

Die Darstellung des Jodmethylates des 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols war schon früher das Ziel eingehender Arbeiten gewesen. Durch einfache Anlagerung des Jodmethyls an das 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol war man nicht zum Ziele gekommen, da bei Einwirkung von Jodmethyl auf das genannte Chlorpyrazol immer ein Jodpyrazol entstand, indem nicht allein eine Addition des Halogenalkyles erfolgte, sondern auch regelmässig das Chloratom im Kerne durch Jod ersetzt wurde. Erst das Verfahren von Uhlmann gab die Möglichkeit das Jodmethylat des oben erwähnten 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols rein darzustellen.

Nach dem Uhlmannschen Verfahren hatte Walter Graff[2] die Jodmethylate von 1 o und 1 m Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol erhalten. Zur Erlangung dieser ortho und meta Verbindungen musste er die entsprechenden Nitrophenylchlorpyrazole mit Dimethylsulfat im Einschmelzrohre 6 Stunden auf 110° erhitzen.

Zur Darstellung der entsprechenden para-Verbindung ist ein Erhitzen im Rohre unnötig. Das genannte 5-Chlorpyrazol wird mit einem Ueberschuss von reinem Dimethylsulfat 3—4 Stunden im Oelbade auf 110°—115° am Steigrohr erhitzt, bis eine kleine Probe in heissem Wasser sich vollkommen lösst. Das braun gefärbte Reaktionsprodukt giesst man in heisses Wasser und kocht so lange, bis alles überschüssige Dimethylsulfat

[2]) Graff, Inaug. Diss. Rostock 1908.

zerstört und völlige Lösung eingetreten ist. Die stark saure Flüssigkeit neutralisiert man mit Natriumkarbonat, filtriert und versetzt das noch warme Filtrat mit einer konzentrierten Lösung von überschüssigem Jodkalium. Beim Erkalten scheidet sich ein dicker, gelber Krystallbrei ab, der nach vollständigem Erkalten abgepresst und zur Reindarstellung aus heissem Wasser umkrystallisiert wird.

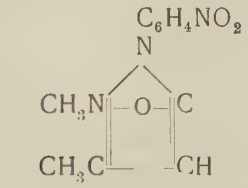
Die Ausbeute ist bei Innehalten der Temperatur gut. Bei höherer Temperatur treten Zersetzungsprodukte auf, sodass das Jodmethylat eine braune Farbe annimmt. Das reine Jodmethylat stellt schöne gelbe Krystalle dar, die bei 196° schmelzen. Sie sind beständig bei Luft und Licht, leicht löslich in heissem Wasser, schwerer in Alkohol, unlöslich in Aether.

Jodbestimmung.

0,1268 Substanz gaben 0,0782 AgJ.

Berechnet	Gefunden
33,41 % J	33,34 % J.

1-p-Nitroantipyrin.



$C_{11}H_{11}N_3O_3$ 233,23.

Die Forschungen von Michaelis und Römer[3] und die von Michaelis und Pasternak[4] hatten ergeben, dass aus den Jodmethylaten der Chlorpyrazole mittelst Alkali sehr leicht Antipyrine gebildet werden konnten. Jedoch durch den Eintritt einer Nitrogruppe in den Phenylrest des Chlorpyrazols ist die Beständigkeit im Moleküle den Alkalien gegenüber bedeutend gelockert. Denn es ist nicht gelungen, weder aus den Jodmethylaten

[3]) Ber. 31/2908.
[4]) Ber. 32/2407.

der Nitrophenylchlorpyrazole der von Graff[5] untersuchten ortho und meta Reihe noch aus denen der von mir untersuchten para Reihe mit Alkali Antipyrine darzustellen, die im Phenylrest eine Nitrogruppe enthalten. In allen Fällen trat mit Alkali in der Kälte gar keine Einwirkung, beim Erwärmen teilweise Zersetzung und bei höherer Temperatur völlige Aufspaltung des Kernes ein.

Die im theoretischen Teil dieser Arbeit angegebene kräftige Wirkungsweise des Hydroxylamins, aus den Halogenalkylen des Chlorpyrazols Antipyrin zu bilden, führte auch hier zu dem gewünschten im Phenylrest nitrierten Antipyrin.

Das Jodmethylat des 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols wird in Wasser gelöst, die berechnete Menge salzsaures Hydroxylamin hinzugefügt und, um das Hydroxylamin frei zu machen und um Jodwasserstoffsäure und Salzsäure zu binden, mit der berechneten Menge Natriumkarbonat versetzt. Beim Erwärmen tritt die Reaktion ein und das Antipyrin scheidet sich als dunkles Oel ab, das mit Chloroform im Scheidetrichter ausgeschüttelt wird. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms kocht man das Oel längere Zeit mit Wasser und Tierkohle und filtriert heiss, worauf beim Abkühlen und Reiben das 1-p-Nitroantipyrin in kleinen gelben Krystallen auskrystallisiert. Durch Eindampfen der Mutterlauge erzielt man eine 2. und eine 3. Ausbeute. Während jedoch bei dem einfachen Antipyrinchlorid die Antipyrinbildung mit Hydroxylamin glatt vor sich geht, so stellen sich hier, wenn im Phenylrest eine Nitrogruppe sitzt, störende Nebenwirkungen ein, die die Ausbeute erheblich beeinträchtigen.

Zu besseren Ausbeuten gelangt man, wenn man das Jodmethylat des 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols in Wasser löst und diese Lösung mit einem bedeutenden Ueberschuss von frisch bereitetem, feuchtem Silberoxyd in das entsprechende Ammoniumhydroxyd überführt. Jodsilber scheidet sich sofort ab und die Flüssigkeit reagiert stark alkalisch, ein Beweis für die

[5]) Inaug. Dissert. Rostock 1908.

Bildung des Ammoniumhydroxydes. Das Reaktionsgemisch wird dann, ohne es von dem gebildeten Silberjodid und Silberoxyd zu filtrieren, unter Umrühren zur Trockene eingedampft. Das gebildete Antipyrin nimmt man mit heissem Wasser auf, kocht mit Tierkohle, filtriert und engt bis zur Krystallisation ein. Auf die einzelnen Phasen hinsichtlich der chemischen Reaktion, ein solches im Phenylrest nitriertes Jodmethylat des Chlorpyrazols mittels Hydroxylamin oder Silberoxyd in das entsprechende Antipyrin überzuführen, verweise ich auf die Ausführungen im theoretischen Teil meiner Arbeit.

Das 1-p-Nitroantipyrin krystallisiert aus Wasser in schönen gelben Krystallen, die bei 132° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Alkohol und Chloroform, schwerer in Wasser, unlöslich in Aether. Es hat schwach basischen Charakter und bildet mit Säuren Salze. Mit Eisenchlorid gibt es die bekannte blutrote Antipyrin Reaktion und mit salpetriger Säure die grüne Nitrosoreaktion. Das Wasserstoffatom in 4 Stellung ist ersetzbar durch elektronegative Radikale.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1596 Substanz gaben bei 768 mm Druck und 20° Temperatur 24,6 ccm Stickstoff.

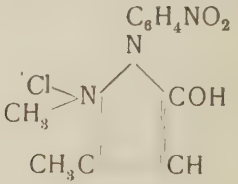
Berechnet	Gefunden
18,08 % N	17,83 % N

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1820 Substanz gaben 0,3800 CO_2, 0,0828 H_2O

Berechnet	Gefunden
56,65 % C	56,94 % C
4,76 % H	5,08 % H

Salzsaures Salz des 1-p-Nitroantipyrins.



$C_{11}H_{12}N_3O_3Cl$ 269,69.

Das salzsaure Salz des 1-p-Nitroantipyrins lässt sich durch einfache Einwirkung einer wässrigen Salzsäure auf das 1-p-Nitroantipyrin nicht erhalten. Leitet man aber in eine Chloroformlösung des 1-p-Nitroantipyrins gasförmige trockene Salzsäure, so scheidet sich über dem Chloroform ein rötliches Oel ab, das nach längerem Stehen über dem Chloroform fest und krystallinisch wird. Trennt man das Oel gleich von dem Chloroform und verdunstet die letzten Chloroformspuren im Vakuum, so wird schon nach kurzem Reiben das salzsaure Salz fest und krystallinisch. In absolutem Alkohol gelöst und mit wasserfreiem Aether bis zur leichten Trübung versetzt, krystallisiert das Salz in kleinen schwach gelblichen Krystallen, die bei 191° bis 192° schmelzen.

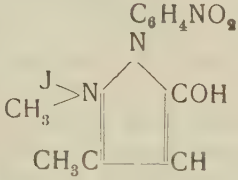
Es ist löslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Aether und Chloroform. An feuchter Luft ist es leicht zersetzlich. Mit Wasser tritt völlige Dissoziation ein. Die Analyse ergab, dass das Salz ein Molekül Salzsäure enthält.

Chlorbestimmung.

0,3870 Substanz gaben 0,2060 AgCl.

Berechnet	Gefunden
13,17 % Cl	13,15 % Cl.

Jodwasserstoffsaures Salz des 1-p-Nitroantipyrins.



$C_{11}H_{12}N_3O_3J$ 361,18.

Durch Einwirken von wässeriger Jodwasserstoffsäure auf 1-p-Nitroantipyrin liess sich das jodwasserstoffsaure Salz nicht gewinnen. Auch aus dem salzsauren Salze liess es sich nicht durch Versetzen mit einer Jodkaliumlösung darstellen. Dagegen gelangt man glatt zum Ziele, wenn man gasförmige Jodwasserstoffsäure, die man mit amorphem Phosphor von elementarem Jod befreit hat, in eine 1-p-Nitroantipyrinlösung in absolutem Alkohol leitet. Die gelbe Lösung, welche sich beim Einleiten der Jodwasserstoffsäure rötlich färbt, wird auf dem Wasserbade möglichst eingeengt und dann bis zur beginnenden Trübung mit Aether versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt sich das Salz in schönen gelben Krystallen auszuscheiden, die abgesaugt und mit Aether gewaschen werden.

Das Salz beginnt sich bei 155° zu zersetzen und ist bei 163° geschmolzen. Das jodwasserstoffsaure Salz ist beständiger wie das salzsaure Salz. Mit Wasser tritt keine Dissoziation ein. Es ist löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether und Chloroform. Die Analyse ergab, dass das Salz ein Molekül Jodwasserstoffsäure enthält.

Jodbestimmung.

0,1620 Substanz gaben 0,1044 Ag J.

Berechnet	Gefunden
35,13 % J	34,84 % J

Platindoppelsalz des 1-p-Nitroantipyrins.

$(C_{11}H_{11}N_3O_3 . HCl)_2 PtCl_4 + 2H_2O$

895,95

Eine alkoholische Lösung von 1-p-Nitroantipyrin versetzt man mit einigen Tropfen konzentrierter Salz-

säure und lässt die berechnete Menge Platinchloridlösung hinzufliessen. Durch Reiben mit dem Glasstabe scheidet sich nach kurzer Zeit das Platindoppelsalz ab, das abgesaugt und mit kaltem Alkohol nachgewaschen wird. Aus heissem, salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert, erzielt man schöne rote Krystalle.

Das Salz enthält zwei Moleküle Krystallwasser. Beim Erhitzen gibt es dieses ab und beginnt sich bei höherer Temperatur unter Aufblähen langsam zu zersetzen. Sein Schmelzpunkt ist infolgedessen unbestimmt.

Krystallwasserbestimmung.

0,1516 Substanz ergaben bei 100° getrocknet, einen Gewichtsverlust von 0,0057 Wasser.

Berechnet für
$(C_{11}H_{11}N_3O_3HCl)_2\,Pt\,Cl_4 + 2H_2O$
3,95 % H_2O
Gefunden
3,75 % H_2O

Platinbestimmung.

0,2016 Krystallwasser enthaltende Substanz hinterliessen nach dem Verbrennen 0,0402 Platin.

Berechnet	Gefunden
19,80 % Pt	19,94 % Pt

Pikrinsaures Salz des 1-p-Nitroantipyrins.

$C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH$
462,37

Versetzt man eine konzentrierte alkoholische 1-p-Nitroantipyrinlösung mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung im Ueberschusse, so fällt nach kurzer Zeit das pikrinsaure Salz krystallinisch aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Aether gut nachgewaschen. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man schöne gelbe Krystalle, die bei 101° schmelzen.

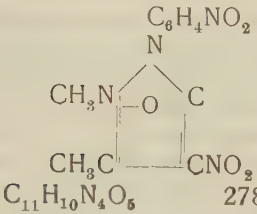
Das Salz ist löslich in Alkohol, fast unlöslich in Chloroform und Aether. Beim Erhitzen schmilzt der Körper zuerst und zersetzt sich bei höherer Temperatur unter einer heftigen Explosionserscheinung.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,3000 Substanz gaben bei 757 mm Druck und bei 21 ° Temperatur 47,4 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
18,12 % N	18,27 % N

1-p-Nitro-4-nitroantipyrin.



$C_{11}H_{10}N_4O_5$ 278,26

Lässt man verdünnte Salpetersäure auf 1-p-Nitroantipyrin einwirken, so tritt keine augenscheinliche Reaktion ein, es bildet sich nur das salpetersaure Salz des 1-p-Nitroantipyrins. Uebergiesst man dagegen 1-p-Nitroantipyrin mit konzentrierter Salpetersäure, so macht sich schon bei gelindem Erwärmen eine heftige Reaktion bemerkbar und die Flüssigkeit nimmt eine rote Farbe an. Ein zu starkes Erwärmen ist zuvermeiden, da sonst eine vollständige Zerstörung des Antipyrinkernes eintreten würde. Man überlässt das Reaktionsprodukt eine kurze Zeit sich selbst und giesst es dann in viel kaltes Wasser. Das 4-Nitroantipyrin fällt dann als ein rotes Pulver aus, das abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen wird.

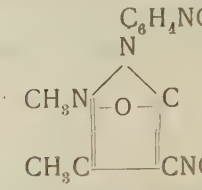
Die Verbindung ist nur löslich in heissem Eisessig, aus dem man nach mehrmaligem Umkrystallisieren rein weisse Krystalle erzielt, die bei 276° schmelzen. Durch die Einführung der Nitrogruppe hat das Antipyrin seinen basischen Charakter verloren und vermag mit Säuren keine Salze mehr zu bilden.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2048 Substanz gaben bei 759 mm Druck und 15° Temperatur 35,25 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
20,16 % N	20,14 % N

1-p-Nitro-4-nitrosoantipyrin.



$C_{11}H_{10}N_4O_4$ 262,25

Zur Darstellung dieser Nitrosoverbindung löst man 1-p-Nitroantipyrin in konzentrierter Essigsäure, kühlt die Lösung durch eine Kältemischung gut ab und lässt langsam unter Umrühren eine berechnete Menge Natriumnitritlösung hinzufliessen. Ein Ueberschuss an Natriumnitrit ist zu vermeiden, da überschüssige salpetrige Säure die Nitrosoverbindung zu einer Nitroverbindung oxydiert. In einem solchen Falle schlägt die lebhaft grün gefärbte Lösung in einen braunen Farbenton um. Wenn alles Natriumnitrit eingetragen ist, überlässt man noch einige Zeit das Reaktionsprodukt sich selbst und verdünnt dann vorsichtig mit Wasser. Bei der richtigen Verdünnung der essigsauren grünen Lösung scheiden sich kleine grüne Krystalle ab, die abgesaugt und mit wenig Wasser und Alkohol gewaschen werden.

Die Nitrosoverbindung ist in fast keinem Lösungsmittel unverändert löslich. Alkohol und Wasser nehmen sie zwar in kleinen Mengen auf, doch verfärben sich die grünen Lösungen schon nach kurzer Zeit, indem ein Zerfall des Moleküles eintritt. Ebenso tritt auch in einer essigsauren Lösung nach kurzer Zeit Zersetzung ein. Als einzig brauchbares Lösungsmittel, um den Körper analysenrein zu gewinnen, erwies sich das Aceton, indem man die Nitrosoverbindung in wasserfreiem, reinem Aceton löst und diese Lösung mit Petroläther versetzt. Die Verbindung scheidet sich dann als ein feines, grünes, krystallinisches Pulver in reinem Zustande aus.

Bei 176° zersetzt sich der Körper, und verliert seine schöne grüne Farbe. Bei höherer Temperatur wird er gelblich, dann braun und schmilzt schliesslich zwischen 188° und 189°. Durch den Eintritt der Nitroso-

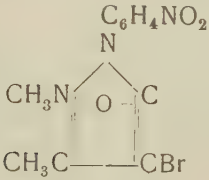
gruppe ist also das Antipyrinmolekül leicht zersetzlich geworden.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1576 Substanz gaben bei 758 mm Druck und 20° Temperatur 29 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
21,42 % N	21,38 % N.

1-p-Nitro-4-bromantipyrin.



$C_{11}H_{10}N_3O_8Br$ 312,18

Wie man in 4 Stellung des Nitroantipyrins eine Nitrogruppe und eine Nitrosogruppe einführen kann, so kann man auch leicht das Wasserstoffatom in 4 Stellung durch ein Halogenatom ersetzen.

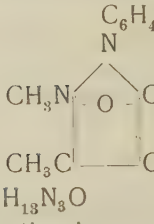
Versetzt man eine Lösung von 1-p-Nitroantipyrin in Chloroform tropfenweise mit Brom unter Umschütteln, solange bis die rote Farbe des Broms nicht mehr verschwindet, so scheidet sich unter dem Chloroform ein rotes Oel ab. Ein Ueberschuss an Brom ist zu vermeiden, da sich sonst ein Perbromid bildet, das jedoch leicht beim Erwärmen Brom wieder abgibt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms und nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade, um ein etwa vorhandenes Perbromid in Monobromid überzuführen, übergiesst man das rote Oel mit Alkohol, worauf sich sofort beim Reiben die Bromverbindung in schönen, gelben Krystallen abscheidet, die abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen und getrocknet werden. Die Verbindung ist löslich in Alkohol und Säuren, schwer in Wasser und unlöslich in Aether. Der Schmelzpunkt liegt bei 173°. Beim Kochen mit Alkalien tritt Zersetzung ein.

Brombestimmung nach Carius.

0,2420 Substanz ergaben 0,1440 AgBr.

Berechnet	Gefunden
25,61 % Br	25,32 % Br

1-p-Amidoantipyrin.



$C_{11}H_{13}N_3O$ 203,25

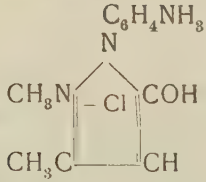
Um 1-p-Nitroantipyrin zu 1-p-Amidoantipyrin zu reduzieren, löst man ersteres in konzentrierter Salzsäure und fügt langsam zu der gelben Lösung etwas mehr als die berechnete Menge Zinn hinzu. Nach kurzem Erwärmen tritt die Reaktion ein und in dem Masse, wie diese fortschreitet, kann man ein Verschwinden der gelben Farbe beobachten. Nach kurzer Zeit ist die Flüssigkeit farblos und die Reaktion vollendet. Die klare Flüssigkeit wird von dem noch unangegriffenen Zinn getrennt, mit Wasser verdünnt und mit Natronlauge stark alkalisch gemacht, bis das anfangs ausgefallene Zinnhydroxydul wieder in Lösung gegangen ist. Dann sättigt man die Flüssigkeit mit Kochsalz und schüttelt mit Chloroform im Scheidetrichter wiederholt aus. Das Chloroform destilliert man ab und engt bis auf ein kleines Volumen ein. Beim langsamen Versetzen dieser konzentrierten Lösung mit Aether scheidet sich die Amidobase als eine weissliche Krystallmasse ab, sie abgesaugt und mit Aether gewaschen wird. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Chloroform und Aether erzielt man schliesslich reine, weisse Krystalle, die bei 210° schmelzen. Die Lösungen färben sich bei Luft und Licht leicht rötlich. Die Base ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich in Aether und Petroläther. Dieses 1-p-Amidoantipyrin ist identisch mit der, wie im theoretischen Teil angegeben, von den Farbwerken Meister Lucius und Brüning nach dem Patente Nr. 92990 dargestellten Verbindung und hat auch wie diese den Schmelzpunkt 210°.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1384 Substanz gaben bei 764 mm Druck und 20° Temperatur 24,4 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
20,73 % N	20,65 % N

Salzsaures Salz des 1-p-Amidoantipyrins.



$C_{11}H_{13}N_3O \cdot H_2Cl_2$ 276,15

Das 1-p-Amidoantipyrin bildet mit Säuren sehr unbeständige Salze. Es gelingt aber doch das salzsaure Salz in reinem Zustande zu erhalten, wenn man folgendermassen verfährt.

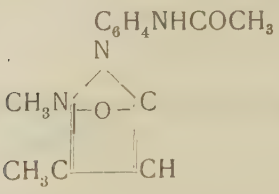
Das 1-p-Amidoantipyrin wird in wenig absolutem Alkohol gelöst, und in diese Lösung scharf getrocknetes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Das salzsaure Amidoantipyrin bleibt in dem absoluten Alkohol gelöst und durch Reiben und langsames Versetzen mit Petroläther, den man vorher ebenfalls mit Salzsäuregas gesättigt hat, scheiden sich kleine, weisse Krystalle ab, die abgesaugt und mit salzsäurehaltigem Petroläther gewaschen werden. Das Salz wird schnell in einem Vakuumexsikkator getrocknet und sofort der Analyse unterworfen. Diese ergab, dass nicht ein, sondern zwei Moleküle Salzsäure gebunden sind. Das salzsaure Salz beginnt sich über 200 ° zu zersetzen und ist bei 220 ° geschmolzen.

Chlorbestimmung.

0,1270 Substanz gaben 0,1296 Ag Cl.

Berechnet für 1 Molekül HCl	Gefunden
14,21 % Cl	25,24 % Cl
Berechnet für 2 Moleküle HCl	
25,67 % Cl	

1-p-Acetylamidoantipyrin.



$C_{13}H_{15}N_3O_2$ 245,27

Das Acetylderivat des 1-p-Amidoantipyrins lässt sich sehr leicht durch Einwirken von Essigsäureanhydrid auf die Base erhalten. Man übergiesst das 1-p-Amidoantipyrin mit etwas mehr als der berechneten Menge Essigsäureanhydrid. Die Reaktion macht sich sofort durch Erwärmen bemerkbar und wird zweckmässig durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade unterstützt. Beim Erkalten und langsamen Versetzen mit Aether scheidet sich eine weisse Krystallmasse ab, die abgesaugt und mit Aether gewaschen wird. Durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser erhält man sehr beständige, feine, schneeweisse Krystalle, die bei 221° schmelzen.

Während die analoge von Graff hergestellte meta Verbindung mit einem Molekül Wasser krystallisiert, scheidet sich die para Verbindung wasserfrei aus.

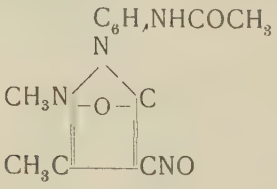
Das p.-Acetylamidoantipyrin ist schwer löslich in kaltem Wasser, leicht in heissem, schwerer in Alkohol und unlöslich in Aether. Interessant ist bei dieser Verbindung, dass in diesem Atomkomplexe einerseits das Knorr'sche Antipyrin, anderseits Antifebrin mit einander verbunden sind.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2130 Substanz gaben bei 756 mm Druck und 20° Temperatur 31,8 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
17,18	17,30

1-p-Acetylamido-4-nitrosoantipyrin.



$C_{13}H_{14}N_4O_3$ 274,27

Das 1-p-Amidoantipyrin liefert mit salpetriger Säure keine grüne Nitrosoverbindung, da die Amidogruppe durch die salpetrige Säure zerstört wird. Ist dagegen die Amidogruppe durch die Acetylgruppe geschützt, so wirkt die salpetrige Säure auf den Antipyrinkern in 4 Stellung ein und liefert eine grüne Nitrosoverbindung.

Zur Darstellung derselben löst man 1-p-Acetylamidoantipyrin in Eisessig und lässt unter Kühlung die berechnete Menge Kaliumnitrit in wässeriger Lösung langsam hinzufliessen. Die Reaktion tritt sofort ein, indem eine lebhaft grüne Farbe auftritt. Ist alles Kaliumnitrit eingetragen und die Reaktion vollendet, so verdünnt man langsam mit Wasser und reibt die Wände des Gefässes mit einem Glasstabe. Die Verbindung fällt dann in kleinen feinen, grünen Krystallen aus, die abgesaugt und mit kaltem Wasser, Alkohol und Aether gewaschen werden. Analysenrein bekommt man die grüne Nitrosoverbindung am besten, wenn man sie in heissem Aceton löst und diese Lösung langsam mit Petroläther versetzt. Man gewinnt so schöne, hellgrüne kleine Krystalle, die bei 235° in hellgrau übergehen und bei 237° unter Verpuffen sich zersetzen.

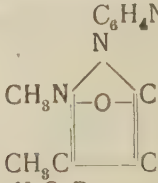
Diese Nitrosoverbindung ist zum Unterschiede von dem 1-p-Nitro-4-nitrosoantipyrin viel beständiger, unzersetzt löslich in heissem Wasser und Eisessig und auch in Lösung bei längerem Stehen unzersetzt haltbar.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1352 Substanz gaben bei 757 mm Druck und 21° Temperatur 24 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
20,47 % N	20,53 % N

1-p-Acetylamido-4-bromantipyrin.



$C_{13}H_{14}N_3O_2Br.$ 324,22

Wie man bei dem einfachen 1-p-Nitroantipyrin ein Bromatom in 4 Stellung einführen kann, so lässt sich auch bei dem Acetylderivat des 1-p-Amidoantipyrins in 4 Stellung das Wasserstoffatom durch Brom substituieren.

Zu diesem Zwecke löst man das 1-p-Acetylamido-antiprin in Chloroform und setzt tropfenweise soviel Brom hinzu bis die rote Farbe desselben nicht mehr verschwindet. Ein Ueberschuss von Brom ist zu vermeiden, da sonst ein Perbromid entsteht, das jedoch unbeständig und beim Erwärmen leicht Brom wieder abgibt und in Monobromid übergeht.

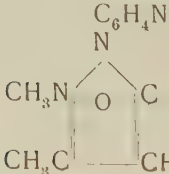
Es scheidet sich ein rötliches Oel ab, das nach dem Verdampfen des Chloroforms und nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade, um ein etwa vorhandenes Perbromid in Monobromid überzuführen, fest und krystallinisch wird. Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol in kleinen weissen Krystallen, die bei 240° unter Zersetzung schmelzen. Der Körper ist löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether.

Brombestimmung nach Carius.

0,2988 Substanz gaben 0,1728 Ag Br.

Berechnet	Gefunden
24,66 % Br	24,61 % Br

1-p-Benzoylamidoantipyrin.



$C_{18}H_{17}N_3O_2$ 307,29.

Wie in die Amidogruppe des 1-p-Amidoantipyrins eine Acetylgruppe, so lässt sich auch in die Amidogruppe eine Benzoylgruppe einführen.

Nach dem Verfahren von Schottmann Baumann löst man 1-p-Amidoantipyrin in Wasser, fügt molekulare Mengen Benzoylchlorid hinzu und macht mit Natronlauge schwach alkalisch. Beim heftigen Schütteln scheidet sich unter lebhaftem Erwärmen eine weisse Krystallmasse ab, die abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Aether nachgewaschen wird. Ein Ueberschuss von Benzoylchlorid ist zu vermeiden, da dieses das Festwerden des Reaktionsproduktes sehr erschwert.

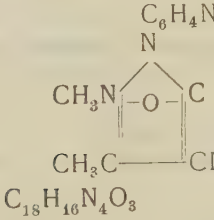
Der Körper ist nur löslich in Eisessig und wird daraus durch Verdünnen mit Wasser als weisses, klein krystallinisches Pulver gefällt. Die Verbindung schmilzt bei 261° und ist sehr beständig.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1540 Substanz gaben bei 757 mm Druck und 21° Temperatur 18,4 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
13,76 % N	13,82 % N

1-p-Benzoylamido-4-nitrosoantipyrin.



$C_{18}H_{16}N_4O_3$ 336,28

Auch hier, wo in dem 1-p-Benzoylamidoantipyrin die Amidogruppe durch die Benzoylgruppe geschützt ist, liefert das 1-p-Benzoylamidoantipyrin, mit salpetriger Säure behandelt, eine grüne Nitrosoverbindung.

Das 1-p-Benzoylamidoantipyrin wird in wenig Eisessig gelöst und unter Kühlung die berechnete Menge Kaliumnitrit, in wenig Wasser gelöst, langsam zugesetzt. Wenn die ganze Kaliumnitritlösung eingetragen ist, und die Reaktion vollendet, so verdünnt man langsam mit kaltem Wasser. Beim Verdünnen reibt man gleich-

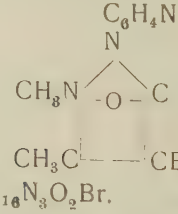
zeitig mit dem Glasstabe, worauf sich allmählich kleine, grüne Krystalle ausscheiden, die abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen werden. Die Verbindung ist löslich in Eisessig, schwer in Wasser, Alkohol und Aceton, unlöslich in Aether und Petroläther. Das 1-p-Benzoylamido-4-nitrosoantipyrin ist weniger beständig wie das analoge 1-p-Acetylamido-4-nitrosoantipyrin. Lösungen verlieren, besonders in der Siedehitze, ihre grüne Farbe und verfärben sich, indem Zersetzungsprodukte entstehen, bis zu einem schmutzigbraunen Farbenton. Analysenrein kann man den Körper gewinnen, wenn man ihn mit kaltem oder lauwarmem Eisessig schüttelt, filtriert und aus dieser essigsauren Lösung die Nitrosoverbindung durch einen langsamen Zusatz mit Aether fällt. Das 1-p-Benzoylamido-4-nitrosoantipyrin stellt ein hellgrünes mikrokrystallinisches Pulver dar, das unter Zersetzung zwischen 213° und 214° schmilzt.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1740 Substanz gaben bei 759 mm Druck und 20° Temperatur 25,2 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
16,70 % N	16,85 % N

1-p-Benzoylamido-4-bromantipyrin.



$C_{18}H_{16}N_3O_2Br$. 386,20

Um in 4 Stellung ein Bromatom einzuführen, löst man 1-p-Benzoylamidoantipyrin in Eisessig und lässt genau die berechnete Menge Brom tropfenweise hinzufliessen. Ein Ueberschuss von Brom ist sorgfältig zu vermeiden, da kleine Mengen eines etwa gebildeten Perbromides das Krystallisationsvermögen des Monobromides erschweren. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser langsam bis zur schwachen Trübung verdünnt,

worauf sich beim Reiben mit dem Glasstabe allmählich der Körper nach längerer Zeit krystallinisch abscheidet. Löst man die Verbindung in heissem Alkohol und impft mit einigen Krystallen, so scheiden sich nach kurzer Zeit schöne, gelblich weisse Krystalle ab, die abgesaugt, mit Aether gewaschen und getrocknet werden.

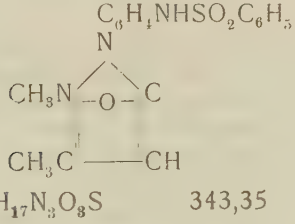
Das 1-p-Benzoylamido-4-bromantipyrin ist eine sehr beständige Verbindung, schmilzt bei 237°, ist löslich in Eisessig und heissem Alkohol, unlöslich in Wasser und Aether.

Brombestimmung nach Carius.

0,1028 Substanz gaben 0,0504 Ag Br.

Berechnet	Gefunden
20,70 % Br	20,86 % Br

1-p-Benzolsulfoamidoantipyrin.



$C_{17}H_{17}N_3O_3S$ 343,35

Das 1-p-Amidoantipyrin reagiert auch mit Benzolsulfochlorid, indem man dasselbe in wenig Alkohol löst und die berechnete Menge Benzolsulfochlorid hinzusetzt. Die Reaktion geht träge vor sich, sodass man zur Unterstützung derselben längere Zeit auf dem Wasserbade erwärmen muss. Das Reaktionsprodukt wird langsam tropfenweise mit Wasser bis zur beginnenden Trübung verdünnt und durch Reiben mit dem Glasstabe die Krystallisation eingeleitet. Es scheiden sich dann kleine Krystalle ab, die abgesaugt und mit Wasser und Aether gewaschen werden. Beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erzielt man schöne weisse Krystalle, die bei 251° schmelzen. Der Körper ist löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser und Aether.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,3360 Substanz gaben bei 773 mm Druck und 19° Temperatur 34,2 ccm Stickstoff.

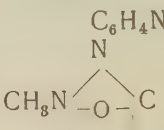
Berechnet	Gefunden
12,26 % N	12,10 % N

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,2617 Substanz gaben 0,1695 Bariumsulfat

Berechnet	Gefunden
9,33 % S	8,89 % S

1-p-Benzolsulfoamido-4-nitrosoantipyrin.



$C_{17}H_{16}N_4O_4S$ 272,34

Auch das 1-p-Benzolsulfoamidoantipyrin liefert mit salpetriger Säure eine grüne Nitrosoverbindung.

Zur Darstellung derselben wird das 1-p-Benzolsulfoamidoantipyrin in einer reichlichen Menge von Eisessig gelöst, einige Tropfen Wasser hinzugesetzt und die Lösung in Eiswasser abgekühlt. Zu der erkalteten Lösung lässt man genau die berechnete Menge Natriumnitrit, in wenig Wasser gelöst, hinzufliessen. Die Flüssigkeit färbt sich grün und nach längerem Stehen beginnt sich die Nitrosoverbindung in kleinen Krystallen abzuscheiden, die abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet werden. Der Körper ist in keinem Lösungsmittel löslich, nur spurweise in Alkohol. In heissem Eisessig löst er sich zwar, zersetzt sich aber schon bei seiner Lösungstemperatur. Ich musste daher darauf verzichten, den Körper umzukrystallisieren. Analysenrein bekommt man die Verbindung aber doch, wenn man genau berechnete Mengen analysenreines Ausgangsmaterial in einer reichlichen Menge Eisessig löst und genau berechnete Mengen Natriumnitrit zusetzt.

Die Nitrosoverbindung besitzt eine hellgrüne Farbe,

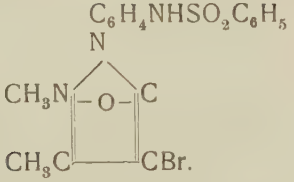
die sich beim Erhitzen allmählich verfärbt. Bei 211° schmilzt der Körper unter Zersetzung.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2010 Substanz gaben bei 757 mm Druck und 15° Temperatur 25,2 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
15,08 % N	14,80 % N

1-p-Benzolsulfoamido-4-bromantipyrin.



$C_{17}H_{16}N_3O_3SBr.$ 422,26

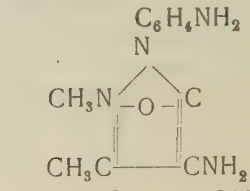
1-p-Benzolsulfoamidoantipyrin wird in Eisessig gelöst und unter Umschwenken so viel Brom hinzugefügt, bis die rote Farbe desselben nicht mehr verschwindet. Ein Ueberschuss von Brom ist zu vermeiden. Das Reaktionsprodukt versetzt man mit wenig Alkohol und verdünnt langsam mit Wasser bis zur beginnenden Trübung. Allmählich scheidet sich das 1-p-Benzolsulfoamido-4-bromantipyrin fein krystallinisch ab. Man löst die Verbindung zur Reinigung abermals in Eisessig und impft die Lösung mit einigen Krystallen, worauf sich beim langsamen Verdünnen mit Aether ein schneeweisses mikrokrystallinisches Pulver abscheidet, das abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet wird. Die Verbindung ist ausser in Eisessig ziemlich leicht löslich in heissem Alkohol. Aus einer alkoholischen Lösung krystallisieren schneeweisse, sehr leichte, feine Nadeln, die bei 235° schmelzen und unlöslich in Wasser, Aether und Toluol sind.

Brombestimmung nach Carius.

0,2320 Substanz gaben 0,1060 Ag Br.

Berechnet	Gefunden
18,94 % Br.	19,00 % Br

1-p-Amido-4-amidoantipyrin.



$C_{11}H_{14}N_4O$ 218,30

Um das oben erwähnte 1-p-Nitro-4-nitroantipyrin zu 1-p-Amido-4-amidoantipyrin zu reduzieren, verfährt man in ähnlicher Weise, wie bei dem früher beschriebenen 1-p-Nitroantipyrin zu 1-p-Amidoantipyrin.

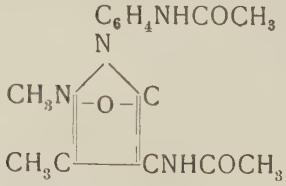
Das 1-p-Nitro-4-nitroantipyrin wird mit konzentrierter Salzsäure übergossen, zu einer emulsionsartigen Mischung angeschüttelt und mit einer etwas mehr als berechneten Menge Zinn in kleinen Portionen versetzt. Eine wesentlich lebhaftere Reaktion wie bei dem 1-p-Nitroantipyrin tritt hier schon in der Kälte ein. In dem Masse, wie die Reaktion fortschreitet, wird von der konzentrierten Salzsäure das 1-p-Nitro-4-nitroantipyrin aufgenommen und sofort zu 1-p-Amido-4-amidoantipyrin reduziert. Ist die Reaktion vollendet, so ist alles 1-p-Nitro-4-nitroantipyrin gelöst und die Flüssigkeit klar und farblos geworden. Man filtriert von dem noch unzersetzten Zinn ab, verdünnt mit etwas Wasser und macht mit Natronlauge so stark alkalisch, bis das anfangs ausgefallene Zinnhydroxydul wieder in Lösung gegangen ist. Man sättigt dann mit Kochsalz und schüttelt die Base wiederholt mit Chloroform im Scheidetrichter aus. Beim Abdestillieren des Chloroforms bis auf ein kleines Volumen und beim langsamen Versetzen dieser konzentrierten Lösung mit Ligroin krystallisiert die Diamidobase in schönen schwach gelblichen filzartigen Krystallen aus, die bei 279° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer in Toluol, unlöslich in Ligroin, Aether und Petroläther.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1542 Substanz gaben bei 763 mm Druck und 21° Temperatur 34 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
25,72 % N	25,70 % N

1-p-Acetylamido-4-acetylamidoantipyrin.



$C_{15}H_{18}N_4O_3$ 302,34

Um die beiden Amidogruppen in dem 1-p-Amido-4-amidoantipyrin zu acetylieren, übergiesst man die Diamidobase mit etwas mehr als der berechneten Menge Essigsäureanhydrid. Unter Erwärmen tritt eine lebhafte Reaktion ein, zu deren Vervollständigung man noch kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Bei längerem Reiben mit dem Glasstabe und durch gleichzeitiges, langsames Versetzen mit Aether scheidet sich eine weisse Krystallmasse ab, die abgesaugt und mit Aether gewaschen wird. Aus einer konzentrierten alkoholischen Lösung, die man mit einigen Krystallen impft, scheiden sich schöne, weisse, filzartige Krystalle ab, die bei 291° schmelzen. Sie sind löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether, Ligroin, Petrolaether und Chloroform.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1934 Substanz gaben bei 762 mm Druck und 19° Temperatur 31 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
18,57 % N	18,78 % N

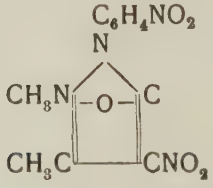
II.

1-p-Nitrophenyl 2-3 dimethyl 4 nitro 5 pyrazolon oder 1-p-Nitro-4-nitroantipyrin gewonnen aus dem Dinitrochlorpyrazol.

Das zu Anfang des experimentellen Teiles erwähnte 1-p-Nitro-4-nitroantipyrin nebst seinen letztgenannten

Amido- und Acetylderivaten, bei denen mir als Ausgangsmaterial das Mononitrochlorpyrazol diente, lassen sich auch direkt aus dem Dinitrochlorpyrazol darstellen. Die Identität dieser Verbindungen aus dem Dinitrochlorpyrazol mit jenen aus dem Mononitrochlorpyrazol, diente mir zur Aufklärung und zur Richtigstellung der von Behn falsch aufgestellten Konstitutionsformel, für das Dinitrochlorpyrazol. Die nähere Beweisführung ist im theoretischen Teil meiner Arbeit enthalten.

1-p-Nitro-4-nitroantipyrin.



$C_{11}H_{10}N_4O_5$ 278,26

Um von dem 1-p-Nitrophenyl 3 methyl 4 nitro 5 chlorpyrazol zu dem entsprechenden Antipyrin zu kommen, erhitzt man das Chlorpyrazol mit einem reichlichen Ueberschusse von Dimethylsulfat 6 Stunden im Oelbade auf 115—120°. Das noch heisse Einwirkungsprodukt giesst man in heisses Wasser und kocht solange, bis alles überschüssige Dimethylsulfat zerstört und völlige Lösung eingetreten ist. Sollte die Lösung etwas dunkel gefärbt sein, so entfärbt man durch längeres Kochen mit Tierkohle, bis das Filtrat eine klare, gelbe Farbe angenommen hat. Durch den Eintritt der Nitrogruppe in 4 Stellung des Pyrazolkernes ist die Bildung des Antipyrins aus dem entstandenen Sulfatmethylate des Dinitrochlorpyrazols bedeutend erleichtert. Schon beim Neutralisieren der sauren Sulfatmethylatlösung mit Natriumkarbonat fällt das 1-p-Nitro 4-nitroantipyrin in guter Ausbeute als eine rote Krystallmasse aus, die abgesaugt und mit heissem Wasser gewaschen wird. Durch Umkrystallisieren aus heissem Eisessig kann das Antipyrin in farblosen Krystallen gewonnen werden. Dieses aus dem Dinitrochlorpyrazol

gewonnene Dinitroantipyrin zeigt denselben Schmelzpunkt, wie das aus dem Mononitrochlorpyrazol gewonnene, 276°, und ist auch in seinen Eigenschaften und in seinem Verhalten ihm vollständig gleich. Durch den Eintritt der 2. Nitrogruppe in 4 Stellung des Kernes hat es seinen basischen Charakter verloren und bildet mit Säuren keine Salze. Die Verbindung gibt mit Eisenchlorid keine blutrote Färbung und liefert mit salpetriger Säure, da die 4-Stellung besetzt ist, keine grüne Nitrosoreaktion.

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1984 Substanz gaben 0,3286 CO_2 und 0,0672 H_2O.

Berechnet	Gefunden
47,44 % C	47,56 % C
3,62 % H	3,99 % H

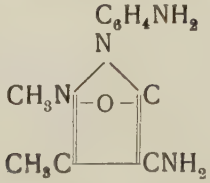
Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1564 Substanz gaben bei 754 mm Druck und 19° Temperatur 27,00 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
20,18 % N	20,08 % N

Um dieses Dinitroantipyrin zu dem entsprechenden

1-p-Amido-4 Amidoantipyrin.



$C_{11}H_{14}N_4O$ 218,26

zu reduzieren, verfährt man in genau derselben Weise wie bei dem Dinitroantipyrin, das aus dem Mononitrochlorpyrazol gewonnen wurde. Die beiden auf verschiedenem Wegen gewonnenen Diamidobasen zeigen denselben Schmelzpunkt, dieselben Eigenschaften und dieselben Lösungsverhältnisse.

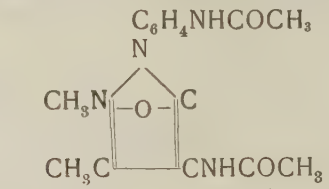
Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1612 Substanz gaben bei 754 mm Druck und 11° Temperatur 34,6 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
25.73 % N	25,60 % N

Man acetyliert die Diamidobase genau in derselben Weise wie die aus dem Mononitrochlorpyrazol dargestellte Diamidobase zu dem

1-p-Acetylamido-4-acetylamidoantipyrin.



$C_{15}H_{18}N_4O_3$ 302,29

Die beiden von verschiedenen Ausgangsmaterialien dargestellten Diacetylverbindungen sind vollkommen identisch, zeigen denselben Schmelzpunkt, dieselben Eigenschaften und dieselben Lösungsverhältnisse.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1230 Substanz gaben bei 762 mm Druck und 12 ° Temperatur 19,4 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
18,58 % N	18,69 % N

Dieses Diacetyldiamidoantipyrin, das nach dem zuletzt angegebenen Verfahren in grösserer Menge gewonnen werden kann und das einerseits mit dem Acetanilid, andererseits mit einem in 4 Stellung acetylierten Amidoantipyrin in engster Beziehung steht, musste von besonderem medizinischen Interesse sein, hinsichtlich einer physiologischen und therapeutischen Wirkung an dem tierischen und menschlichen Organismus. Die von Herrn Professor Kobert angestellten physiologischen Versuche gebe ich deshalb kurz wieder.

Blutversuche.

2 ccm frisches Kaninchenblut wird mit 98 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu einer 2 % Blutkochsalzsuspension vermischt.

I. 5 ccm Blutgemisch als Kontrolle
II. 5 „ „ + 1 ccm Substanzlösung = 5 mg.
III. 5 „ „ + 1 „ „ = 10 „
IV. 5 „ „ + 1 „ physiologischer Na Cl [Lösung.

Die Proben sind bei einer Temperatur von 18° nach 18 Stunden noch unverändert und es ist keine Met Hb-bildung eingetreten.

Dieselben Versuche mit Menschenblut bei höherer Temperatur und längerer Einwirkungsdauer angestellt, ergaben dieselben Resultate, dass die Substanz gegen Blut in der Wärme sowie auch in der Kälte vollkommen indifferent ist.

Tierversuche.

1) Zwei Frösche von 40,0 g Eigengewicht erhalten subkutan 10 mg Substanz und zeigen keine Veränderung. Dieselben Tiere erhalten abermals 20 mg subkutan und, wie sich keine Wirkung einstellt, nochmals 40 mg. Die Tiere bleiben vollkommen gesund und zeigen keine störenden Wirkungen in ihrem Organismus. In ihrem am folgenden Tage aufgefangenen Harne sind ausserordentlich reiche Mengen der offenbar unveränderten Substanz durch Alkaloidfällungsmittel nachweisbar. Auf 40,0 g Körpergewicht kommt also ohne schädliche Wirkung 60 bis 70 mg Substanz, auf 1 kg 1,5 g bis 1,7 g. Würde man diese Gewichtsmengen dem menschlichen Körpergewicht zu Grunde legen, so würde ein normaler Mensch von 70 kg Gewicht 105,0 bis 139,0 g Substanz vertragen können, ohne das störende Wirkungen an seinem Organismus zu spüren wären.

2) Ein Kaninchen von 1,4 kg erhält subkutan 40 mg Substanz, die keine störende Wirkung auf seinen Organismus ausüben. Nach 2 Tagen erhält dasselbe Tier mit demselben Ergebnis 80 mg, nach 3 Tagen 160 mg und nach abermals 3 Tagen 200 mg, ohne dass sich eine Störung in seinem Wohlbefinden einstellte. Der Harn blieb normal und gab anscheinend von unverändert ausgetretener Substanz herrührend Alkaloidreaktion.

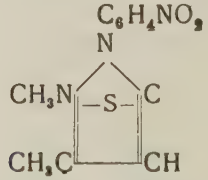
3) Ein Hund von 3,4 kg erhält 1,20 g innerlich und zeigt in seiner Lebhaftigkeit und in seinem Wohlbefinden keine Störung.

4) Eine weibliche fiebernde Person, bei der verschiedene Fiebermittel, auch Antipyrin, wirkungslos waren, erhält 0,5 g innerlich. Die Temperatur wurde allerdings auch nicht herabgesetzt, es machten sich aber auch keine störenden Wirkungen an ihrem Organismus bemerkbar.

Die von der Firma Bayer angestellten inneren Versuche an fiebernden Personen hatten im wesentlichen dieselben Ergebnisse, dass die Verbindung zwar dem menschlichen Organismus unschädlich, aber als Fiebermittel nicht zu verwenden ist, da sie die Temperatur nicht merklich heruntersetzt.

III.

1-p-Nitrophenyl 2-3 dimethyl 5-thiopyrazol oder 1-p-Nitrothiopyrin.



$C_{11}H_{11}N_3O_2S$ 249,29

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieses Thiopyrins diente mir das zu Anfang der Arbeit beschriebene Jodmethylat des 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.

Dieses Jodmethylat wird in heissem Wasser gelöst und unter Umschwenken neutrales Natriumsulfid in geringem Ueberschusse langsam hinzugefügt. Das Thiopyrin scheidet sich sofort in roten Krystallen ab, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen werden. Zur Reinigung löst man das Thiopyrin in viel heissem Wasser, kocht mit Tierkohle und filtriert. Beim Erkalten scheiden sich dann schöne, rote, filzartige Kry-

stalle ab, die bei 241° schmelzen. Sie sind schwer löslich in heissem Wasser, etwas leichter in Alkohol und Chloroform, leicht in Eisessig, unlöslich in kaltem Wasser, Aether, Ligroin und Petroläther.

Die Bildung des Thiopyrins lässt man zweckmässig mit neutralem Natriumsulfit vorsichgehen. Wendet man Natriumhydrosulfid an, so muss man befürchten, dass die Nitrogruppe zum Teil zur Amidogruppe durch den sich bildenden Schwefelwasserstoff reduziert wird. Das Thiopyrin ist eine schwache Base. Mit Säuren bildet es Salze, die aber äusserst unbeständig sind und nur schwer in reinem Zustande zu erhalten sind.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2192 Substanz gaben bei 759 mm Druck und 16° Temperatur 31,2 ccm Stickstoff.

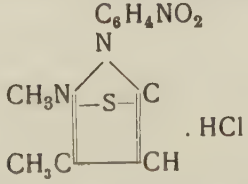
Berechnet	Gefunden
16,89 % N	16,85 % N

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,2002 Substanz gaben 0,1808 $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
12,86 % S	12,40 % S

Salzsaures Salz des 1-p-Nitrothiopyrins.



$C_{11}H_{11}N_3O_2S$. HCl 285,72

Das salzsaure Salz des 1-p-Nitrothiopyrins, das äusserst unbeständig ist, lässt sich in reinem Zustande gewinnen, wenn man folgendermassen verfährt.

Reines 1-p-Nitrothiopyrin wird in wenig absolutem Alkohol suspendiert und scharf getrocknetes Salzsäuregas eingeleitet. Nach kurzem Einleiten geht die Salzbildung vor sich, indem das rote Thiopyrin sich mit

gelber Farbe in absolutem Alkohol löst. Die gelbe Lösung des gebildeten salzsauren Thiopyrins filtriert man und setzt langsam unter Reiben mit dem Glasstabe wasserfreien, Salzsäuregas enthaltenden Aether hinzu. Allmählich beginnt das salzsaure Salz sich in kleinen gelben Krystallen auszuscheiden die abgesaugt und mit wasserfreiem, Salzsäuregas enthaltendem Aether gewaschen werden. Die gelben Krystalle werden schnell im Vakuumexsikkator getrocknet und sofort der Analyse unterworfen.

Das Salz ist sehr hygroskopisch. Schon nach kurzer Zeit verliert es an der Luft seine gelbe Farbe und wird rot, indem es durch die Feuchtigkeit der Luft in freie Salzsäure und freies rotes Thiopyrin dissoziiert. Mit Wasser dissoziiert es momentan und zeigt dann den Schmelzpunkt des Thiopyrins nämlich 241 °. Beim Erhitzen färbt sich das Salz rötlich und schmilzt schliesslich bei 175 °. Es ist löslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Aether.

Chlorbestimmung.

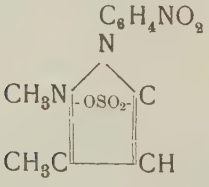
0,2968 Substanz gaben 0,1438 Ag Cl.

Berechnet	Gefunden
12,41 % Cl	11,98 % Cl

0,2244 Substanz gaben 0,1102 Ag Cl.

Berechnet	Gefunden
12,41 % Cl	12,14 % Cl

1-p-Nitrothiopyrintrioxyd.



$C_{11}H_{11}N_3O_5S$ 297,26

Mit geeigneten Oxydationsmitteln behandelt, geht das 1-p-Nitrothiopyrin in das entsprechende Thiopyrintrioxyd über. Der Schwefel vermag 3 Atome Sauer-

stoff aufzunehmen, indem er von seiner 2 wertigen Form in die sechswertige übergeht und sich das innere Anhydrid einer Sulfonsäure bildet.

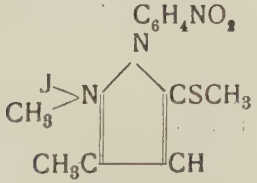
Man leitet zu diesem Zwecke in eine heisse wässerige Suspension von fein gepulvertem Thiopyrin so lange Chlor ein, bis die Flüssigkeit fast farblos geworden ist. Beim Verdunsten der Lösung bleibt ein rotes Oel zurück, das mit heissem Wasser aufgenommen und mit Tierkohle gekocht wird. In das heisse, entfärbte Filtrat leitet man abermals Chlorgas, worauf sich das Thiopyrin-trioxyd beim Erkalten krystallinisch abscheidet. Durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser erzielt man kleine, schön gelbe Krystallen. Sie sind schwer löslich in heissem Wasser, fast unlöslich in kaltem Wasser, wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Aether, Ligroin und Petroläther. Beim Erhitzen tritt bei 370° noch keine Zersetzung ein.

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,2116 Substanz gaben 0,1688 $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
10,78 % S	10,95 % S.

Jodmethylat des 1-p-Nitrothiopyrins.



$C_{12}H_{14}N_3O_2SJ$ 391,25

Das 1-p-Nitrothiopyrin wird in der Kälte von Jodmethyl nicht angegriffen. Lässt man dagegen in der Wärme auf 1-p-Nitrothiopyrin Jodmethyl einwirken, so bildet sich ein quaternäres Ammoniumjodid, indem die 2-5 Bindung gelöst wird. Das Jodatom tritt an das in 2-Stellung befindliche Stickstoffatom, die Methylgruppe wandert nach dem in 5 Stellung befindlichen Kohlenstoffatom und tritt mit dem Schwefelatom in Bindung.

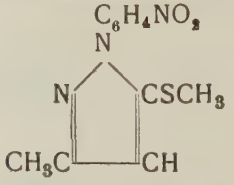
Zur Darstellung des Jodmethylates suspendiert man 1-p-Nitrothiopyrin in wenig Alkohol, fügt Jodmethyl im Ueberschusse hinzu und erhitzt auf dem Wasserbade am Rückflusskühler. Das rote 1-p-Nitrothiopyrin löst sich allmählich mit gelber Farbe in Alkohol und nach einer halben Stunde, ist die Anlagerung von Jodmethyl vollendet und vollständige Lösung eingetreten. Das überschüssige Jodmethyl destilliert man ab und fällt das gebildete Jodmethylat mit Aether aus der alkoholischen Lösung. Zur Reinigung krystallisiert man es aus heissem Wasser um und erzielt so schöne, rotgelbe Krystalle, die bei 196° schmelzen. Sie sind löslich in heissem Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether, Petroläther und Ligroin.

Jodbestimmung.

0,4028 Substanz gaben 0,2410 Ag J.

Berechnet	Gefunden
32,45 J	32,34 J

1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-thiomethylpyrazol oder 1-p-Nitropseudothiopyrin.



$C_{11}H_{11}N_3O_2S$ 249,26

Wie das Jodmethylat des einfachen Thiopyrins beim Erwärmen wieder Jodmethyl abspaltet und in die isomere Verbindung, das Pseudothiopyrin übergeht, so gelingt es auch bei dem Jodmethylat des 1-p-Nitrothiopyrins durch Erhitzen das an dem Stickstoffatom befindliche Jodmethyl abzuspalten und zu dem isomeren 1-p-Nitropseudothiopyrin zu gelangen.

Zur Ausführung dieser Abspaltung bringt man das Jodmethylat des 1-p-Nitrothiopyrins in einen geräumigen Fraktionskolben, evakuiert mit der Saugpumpe und erwärmt langsam auf dem Oelbade, solange bis das Jod-

methylat zu schäumen beginnt und schliesslich zu einer gleichförmigen Masse zusammengeschmolzen ist. Es ist ratsam, sich mit der Temperatur auf ein Minimum zu beschränken, da leicht bei höherer Temperatur ein Zerfall im Moleküle eintreten kann. Beim Abkühlen bleibt im Fraktionskolben eine braune krystallinische Masse zurück, deren Lösung in absolutem Alkohol mit Kohle gekocht und in kaltes Wasser gegossen wird. Das Pseudothiopyrin fällt als eine gelbliche, voluminöse Masse aus. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert scheiden sich schwach gelbe, sehr leichte Krystallnadeln ab, die bei 139° schmelzen. Das 1-p-Nitropseudothiopyrin ist löslich in Alkohol, Aether und Chloroform, unlöslich in Wasser. Auf dieselbe Verbindung, die Besson[1] durch Nitrieren des einfachen Thiopyrins erhielt, habe ich schon im theoretischen Teil meiner Arbeit hingewiesen.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1566 Substanz gaben bei 761 mm Druck und 13° Temperatur 22,4 ccm Stickstoff.

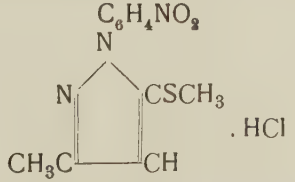
Berechnet	Gefunden
16,90 % N	17,09 % N

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,1246 Substanz gaben 0,1158 $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
12,86 % S	12,76 % S

Salzsaures Salz des 1-p-Nitropseudothiopyrins.



$C_{11}H_{11}N_3O_2S \cdot HCl$ 285,72

Wie die Salze des 1-p-Nitrothiopyrins schwer zugänglich sind, so sind auch die Salze des 1-p-Nitro-

[1]) Inaug. Diss. 1903 Rostock.

pseudothiopyrins unbeständig und schwer rein zu erhalten.

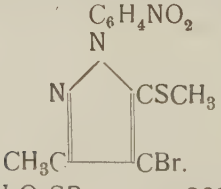
Das salzsaure Salz stellt man dar, indem man 1-p-Nitropseudothiopyrin in wenig absolutem Alkohol supendiert und einen scharf getrockneten Strom von Salzsäuregas einleitet. Die Salzbildung tritt sofort ein und das salzsaure Salz löst sich klar in dem salzsäurehaltigen, absoluten Alkohol auf. Die alkoholische Lösung filtriert man und engt im Vakuum fast bis zur Trockene ein. Setzt man dann Ligroin hinzu, so scheidet sich anfangs das salzsaure Salz ölig ab. Die Mischung von Ligroin und Alkohol giesst man ab, wäscht mit Ligroin nach und entfernt die letzten Spuren von Ligroin im Vakuum über Paraffin. Das salzsaure Salz, das dann fest und krystallinisch wird, muss sofort der Analyse unterworfen werden. Das Salz stellt weisse, schwach gelbe Krystalle dar. An der Luft ist der Körper unbeständig, mit Wasser dissoziiert er momentan. Bei 85° beginnt das Salz Salzsäure abzuspalten und wird flüssig. Bei 118° entweicht die ganze Salzsäure, der Körper wird fest und zurück bleibt dann das gelbe 1-p-Nitropseudothiopyrin, das bei weiterem Erhitzen, wie oben angegeben, bei 139° schmilzt.

Chlorbestimmung.

0,2878 Substanz gaben 0,1390 AgCl.

Berechnet	Gefunden
12,41 % Cl	11,95 % Cl

1-p-Nitro-4-brompseudothiopyrin.



$C_{11}H_{10}N_3O_2SBr.$ 328,21

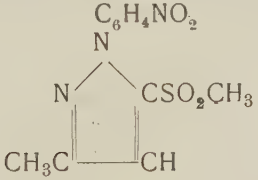
Das Wasserstoffatom in 4 Stellung des 1-p-Nitropseudothiopyrins lässt sich durch Halogenatome ersetzen. Am leichtesten lässt es sich durch Brom substituieren.

Zu diesem Zwecke löst man 1-p-Nitropseudothiopyrin in Chloroform und fügt tropfenweise Brom hinzu, solange, bis die Farbe desselben nicht mehr verschwindet. Das Chloroform destilliert man ab und den trockenen Rückstand löst man in Alkohol. Fügt man dann zu der filtrierten alkoholischen Lösung langsam Wasser, so krystallisiert die Bromverbindung in kleinen, schwach gelben Krystallen, die bei 120° schmelzen. Die Verbindung ist löslich in Alkohol, Aether und Chloroform, unlöslich in Wasser.

Brombestimmung nach Carius.
0,3166 Substanz gaben 0,1820 Ag Br.

Berechnet	Gefunden
24,37 % Br	24,46 % Br.

1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-dioxythiomethylpyrazol oder Sulfon des 1-p-Nitropseudothiopyrins.



$C_{11}H_{11}N_3O_4S$ 281,26

Oxydationsmittel wirken auf Pseudothiopyrine unter Bildung von Sulfonen[1] ein. Das Schwefelatom in dem Thiopyrin geht von der Zweiwertigkeit in die Sechswertigkeit über, indem von dem oxydierenden Mittel zwei Sauerstoffatome aufgenommen werden.

Die Oxydation des 1-p-Nitropseudothiopyrins zu dem entsprechenden Sulfon gelingt am besten, wenn man als oxydierendes Mittel Kaliumpermanganat anwendet und die Oxydation in essigsaurer Lösung vornimmt. Zu diesem Zwecke löst man 1-p-Nitropseudothiopyrin in Eisessig und fügt etwas mehr als die berechnete Menge Kaliumpermanganat in fein gepulvertem Zustande hinzu. In der Kälte macht sich keine Reak-

[1]) Ann. 331/228.

tion bemerkbar. Man unterstützt daher die Reaktion durch Erwärmen und kocht etwa ein bis eineinhalb Stunden am Rückflusskühler über freier Flamme. Das überschüssige Kaliumpermanganat zerstört man durch einen Zusatz von Alkohol und Wasser, kocht dann das Ganze noch längere Zeit mit Tierkohle und filtriert schliesslich die heisse Flüssigkeit von dem abgeschiedenen Braunstein und der Tierkohle ab. Durch langsames Erkalten des entfärbten Filtrates und durch einen langsamen Zusatz von kaltem Wasser scheidet sich das Sulfon in kleinen weissen, filzigen Krystallen ab, die zur weiteren Reinigung aus einem Gemisch von Wasser und Alkohol umkrystallisiert werden. Das Sulfon ist löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, schwer löslich in heissem Wasser, unlöslich in kaltem Wasser. Der Schmelzpunkt liegt bei 154°.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1376 Substanz gaben bei 778 mm Druck und 13° Temperatur 16,8 ccm Stickstoff.

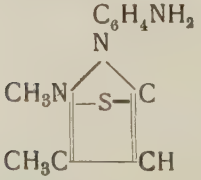
Berechnet	Gefunden
14,97 % N	14,92 % N

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,1156 Substanz gaben 0,0990 $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
11,40 % S	11,76 % S

1-p-Amidothiopyrin.



$C_{11}H_{13}N_3S$ 219,28

Durch reduzierende Agentien kann die Nitrogruppe im 1-p-Nitrothiopyrin zur Amidogruppe reduziert werden. Am besten verfährt man hierzu, indem man 1-p-Nitro-

thiopyrin in konzentrierter Salzsäure löst und langsam unter Erwärmen Zinn im Ueberschusse hinzugefügt. Ist alles Zinn eingetragen, und die Reaktion vollendet, so verdünnt man das Reaktionsprodukt mit Wasser und macht mit Natronlauge so stark alkalisch, bis das anfangs ausgefällte Zinnhydroxydul wieder in Lösung gegangen ist. Hierbei scheidet sich auch ein Teil der Amidobase ab, ein anderer Teil bleibt in Lösung. Durch häufiges Extrahieren mit heissem Chloroform und Verdunsten des Lösungsmittels bleibt schliesslich die Amidobase als weisse, krystallinische Masse zurück. Durch häufiges Umkrystallisieren aus heissem Wasser erzielt man schliesslich kleine, weisse Krystalle, die bei 255—256° schmelzen.

Es ist schwierig, die Base in reinem Zustand zu erhalten, da nur ganz geringe Verunreinigungen den Schmelzpunkt bedeutend heruntersetzen. Das 1-p-Amidothiopyrin ist löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich in Aether, Ligroin und Petroläther.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1840 Substanz gaben bei 755 mm Druck und 10° Temperatur 29,2 ccm Stickstoff.

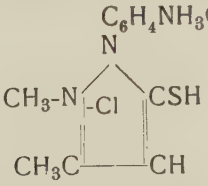
Berechnet	Gefunden
19,19% N	19,02% N

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,3708 Substanz gaben 0,4058 $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
14,61% S	15,02% S

Salzsaures Salz des 1-p-Amidothiopyrins.



$C_{11}H_{13}N_3S \cdot H_2Cl_2$ 292,20

Als schwache Base vermag das 1-p-Amidothiopyrin mit Säuren wohl charakterisierte Salze zu bilden, die zum Unterschiede von denen des 1-p-Nitrothiopyrins bedeutend beständiger sind.

Das salzsaure Salz des 1-p-Amidothiopyrins stellt man dar, indem man das 1-p-Amidothiopyrin in absolutem Alkohol suspendiert und getrocknetes Salzsäuregas eingeleitet. Schon nach kurzem Einleiten geht die Bildung des Salzes vor sich, indem eine klare Lösung entsteht. Diese filtriert man und versetzt mit Benzol bis zur schwachen Trübung. Beim Reiben mit dem Glasstabe scheiden sich allmählich kleine weisse Krystalle ab, die abgesaugt und mit Benzol gewaschen werden. Man trocknet den Körper schnell im Vakuumexsikkator und unterwirft ihn sofort der Analyse. An der Luft färben sich die Krystalle gelblich. Sie sind leicht löslich in kaltem Wasser, ein Beweis, dass das salzsaure 1-p-Amidothiopyrin mit Wasser nicht dissoziiert, denn sonst würde sich das in kaltem Wasser unlösliche 1-p-Amidothiopyrin abscheiden.

Wie die Analyse ergab, enthält das Salz 2 Moleküle Salzsäure. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 158—159°.

Chlorbestimmung nach Carius.

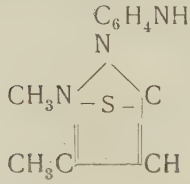
0,1478 Substanz gaben 0,1406 Ag Cl.

Berechnet für	
1 HCl 13,81 % Cl	
Berechnet für	Gefunden
2 HCl 24,27 % Cl	23,52 % Cl

0,1960 Substanz gaben 0,1894 Ag Cl.

Berechnet für	Gefunden
2 HCl 24,27 % Cl	23,89 % Cl

1-p-Acetylamidothiopyrin.



$C_{13}H_{15}N_3SO$ 261,29

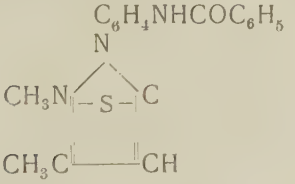
Zur Darstellung des 1-p-Acetylamidothiopyrins übergiesst man 1-p-Amidothiopyrin mit Essigsäureanhydrid. In der Kälte macht sich keine Reaktion bemerkbar. Man erwärmt deswegen kurze Zeit bis zum Sieden. Während des Erkaltens reibt man mit dem Glasstabe und setzt gleichzeitig tropfenweise Aether hinzu. Es scheidet sich eine weisse krystallinische Masse ab, die abgesaugt, mit Aether gewaschen und aus heissem Wasser umkrystallisiert wird. Die Acetylverbindung stellt feine schneeweisse Nadeln dar, die bei 271° schmelzen. Sie sind löslich in heissem Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2592 Substanz gaben bei 753 mm Druck und 14° Temperatur 35,4 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
16,12 % N	16,10 % N

1-p-Benzoylamidothiopyrin.



$C_{18}H_{17}N_3OS$ 223,30

Berechnete Mengen von 1-p-Amidothiopyrin werden mit berechneten Mengen Benzoylchlorid übergossen, heisses Wasser hinzugefügt, das Ganze mit Natronlauge

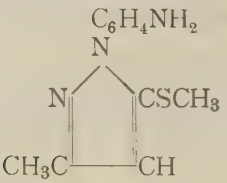
deutlich alkalisch gemacht und kräftig geschüttelt. Die Benzoylverbindung scheidet sich anfangs ölig ab, wird aber beim Reiben mit dem Glasstabe allmählich fest. Zur Reinigung löst man sie in Eisessig und fällt durch Verdünnen mit kaltem Wasser. Schöne weisse Krystalle erzielt man, wenn man den Körper in Alkohol löst und langsam wenig Wasser hinzufügt. Das 1-p-Benzoylamidothiopyrin stellt kleine weisse Krystalle dar, die bei 265° schmelzen. Kleine Verunreinigungen setzen den Schmelzpunkt bedeutend herunter. Die Verbindung ist löslich in Eisessig und Alkohol, unlöslich in Wasser und Aether.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1014 Substanz gaben bei 766 mm Druck und 12° Temperatur 10,8 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
13,06 % N	12,86 % N

1-p-Amidopseudothiopyrin.



$C_{11}H_{13}N_3S$ 219,28

1-p-Nitropseudothiopyrin geht durch reduzierende Agentien in 1-p-Amidopseudothiopyrin über.

1-p-Nitropseudothiopyrin wird in konzentrierter Salzsäure gelöst und langsam mit etwas mehr als der berechneten Menge Zinn versetzt. Durch gelindes Erwärmen tritt die Reaktion ein, indem sich in dem Masse, wie die Reduktion fortschreitet, das salzsaure 1-p-Amidopseudothiopyrin abscheidet. Dieses Salz wird abfiltriert, mit konzentrierter Salzsäure, in der es unlöslich ist, gewaschen und in kaltem Wasser gelöst. Durch Versetzen dieser Lösung mit Natronlauge fällt

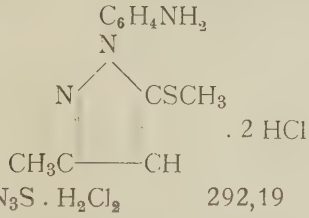
die freie Base aus und wird durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser gereinigt. Man erhält so kleine, weisse, glänzende Blättchen, die bei 132° schmelzen und in kaltem Wasser nicht, in heissem Wasser schwer, in Alkohol leicht löslich sind.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2522 Substanz gaben bei 729 mm Druck und 15° Temperatur 42,8 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
19,19 % N	19,29 % N

Salzsaures Salz des 1-p-Amidopseudothiopyrins.



$C_{11}H_{13}N_3S \cdot H_2Cl_2$ 292,19

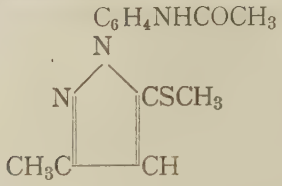
Das aus dem 1-p-Nitropseudothiopyrin durch Reduktion mittels Zinn und konzentrierter Salzsäure vorher erwähnte, abgeschiedene salzsaure 1-p-Amidopseudothiopyrin löst man zur Reinigung in salzsäurehaltigem Alkohol. Durch langsames Versetzen mit Aether scheidet sich das salzsaure Salz in kleinen weissen Krystallen ab, die bei 221° schmelzen. Das Salz ist unlöslich in konzentrierter Salzsäure und Aether. An der Luft ist es beständig und von Wasser wird es nicht dissoziiert, was seine Löslichkeit in kaltem Wasser beweist. Denn andernfalls würde sich die in kaltem Wasser unlöslich freie Base abscheiden. Wie die Analyse ergab, krystallisiert das Salz mit zwei Molekülen Salzsäure.

Chlorbestimmung nach Carius.

0,1172 Substanz gaben 0,1140 AgCl.

Berechnet für	
1 HCl 13,81 % Cl	
Berechnet für	Gefunden
2 HCl 24,27 % Cl	24,05 % Cl

1-p-Acetylamidopseudothiopyrin.



$C_{13}H_{15}N_3OS$ 261,29

Behandelt man 1-p-Amidopseudothiopyrin mit Essigsäureanhydrid, so wird die Amidogruppe acetyliert. Die Reaktion macht sich schon in der Kälte durch Erwärmen bemerkbar und wird zweckmässig zur Vervollständigung durch Erwärmen auf dem Wasserbade unterstützt. Giesst man das noch heisse, flüssige Reaktionsprodukt in kaltes Wasser, so scheidet sich die Acetylverbindung als Oel ab. Das Oel löst man in viel heissem Wasser und filtriert. Beim langsamen Erkalten scheidet sich das 1-p-Acetylamidopseudothiopyrin in glanzenden Schuppen ab, die bei 137° schmelzen.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

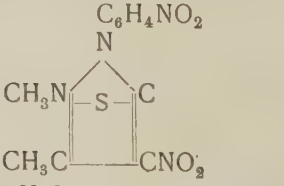
0,1772 Substanz gaben bei 757 mm Druck und 12° Temperatur 24,2 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
16,12 % N	16,29 % N

IV.

1-p-Nitrophenyl 2-3-dimethyl 4-nitro 5-thiopyrazol oder 1-p-Nitro-4-nitrothiopyrin.

1-p-Nitro-4-nitrothiopyrin.



$C_{11}H_{10}N_4O_4$ 294,29

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieses Dinitrothiopyrins diente mir das zu Anfang des experimentellen Teiles beschriebene Dinitrochlorpyrazol. Dasselbe wird mit einem bedeutenden Ueberschusse von Dimethylsulfat 6 Stunden im Oelbade auf 115—120° erhitzt, das heisse Reaktionsprodukt in heisses Wasser gegossen, solange gekocht, bis alles überschüssige Dimethylsulfat zerstört und völlige Lösung eingetreten ist und, wenn nötig, noch längere Zeit mit Tierkohle gekocht. Das klare strohgelbe Filtrat lässt man erkalten und neutralisiert langsam mit Kaliumsulfhydrat in wässeriger Lösung bis zur schwachen alkalischen Reaktion. Es entwickelt sich lebhaft Schwefelwasserstoff und es scheidet sich allmählich das Dinitrothiopyrin in kanariengelben Krystallen aus, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen werden. Durch Umkrystallisieren aus heissem Eisessig erhält man kanariengelbe Krystalle, die bei 240° schmelzen. Sie sind schwer löslich in Eisessig nur spurenweise in Alkohol, Aether und Wasser. Seinen basischen Charakter hat das Dinitrothiopyrin durch den Eintritt der zweiten Nitrogruppe in 4 Stellung ebenso wie das Dinitroantipyrin verloren und vermag mit Säuren keine Salze mehr zu bilden.

Die Nitrogruppen sind gegen die reduzierende Wirkung von Schwefelwasserstoff sehr beständig, sodass man anstatt des neutralen Kaliumsulfid Kaliumsulfhydrat anwenden kann, ohne befürchten zu müssen, dass die Nitrogruppen durch Schwefelwasserstoff zu Amidogruppen reduziert werden.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1626 Substanz gaben bei 740 mm Druck und 10° Temperatur 26,4 ccm Stickstoff.

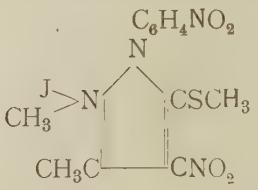
Berechnet	Gefunden
19,08 % N	19,07 % N

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,1490 Substanz gaben bei 0,1178 $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
10,89 % S	10,85 % S

Jodmethylat des 1-p-Nitro-4-nitrothiopyrins.



$C_{12}H_{13}N_4O_4SJ$ 436,28

Die Anlagerung von Jodmethyl an das Dinitrothiopyrin geht nicht so glatt vor sich, wie die an das 1-p-Nitrothiopyrin.

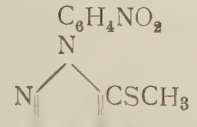
Das Dinitrothiopyrin wird mit einem reichlichen Ueberschusse von Jodmethyl, dem man wenig absoluten Alkohol hinzugefügt hat, etwa 2—3 Stunden am Rückflusskühler auf dem Wasserbade gekocht, so lange, bis die gelbe Farbe vollkommen verschwunden, die Masse vollkommen klar geworden und vollständige Lösung eingetreten ist. Das überschüssige Jodmethyl destilliert man wieder ab. Das zurückbleibende Jodmethylat, eine braune ölige Masse, löst man in Alkohol und kocht längere Zeit mit Tierkohle. Versetzt man das klare Filtrat mit Aether, so fällt das Jodmethylat in kleinen, kanariengelben Krystallen aus, die zwischen 154 und 155° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwerer in Chloroform, unlöslich in Aether und Petroläther.

Jodbestimmung.

0,2908 Substanz gaben, 0,1556 Ag J.

Berechnet	Gefunden
29,10 % J	28,92 % J.

1-p-Nitrophenyl-3-methyl-4-nitro-5 thiomethylpyrazol oder 1-p-Nitro-4-nitropseudothiopyrin.



$C_{11}H_{10}N_4O_4S$ 294,29

Es gelingt auch hier bei dem Jodmethylat des Dinitrothiopyrins das an dem in zwei Stellung befindliche Stickstoffatom haftende Jodmethyl wieder abzuspalten und zu der dem 1-p-Nitro-4-nitrothiopyrin isomeren Verbindung, zu dem 1-p-Nitro-4-nitropseudothiopyrin zu gelangen.

Zur Abspaltung des Jodmethyls bringt man das Jodmethylat in einen Fraktionskolben und erhitzt im Vakuum auf dem Oelbade auf etwa 155° solange, bis alles Jodmethyl entwichen ist und die schäumende Masse zu einer gleichförmigen Flüssigkeit zusammengeschmolzen ist. Beim Abkühlen wird die Masse fest und krystallinisch, man löst sie in absolutem Alkohol und kocht längere Zeit mit Tierkohle. Versetzt man das entfärbte Filtrat mit kaltem Wasser, so fällt das Dinitropseudothiopyrin als eine voluminöse, weisse Masse aus. Zur Reinigung löst man sie in Alkohol und versetzt mit Wasser, worauf sich die Verbindung in kleinen weissen, filzartigen, sehr leichten Krystallen abscheidet, die bei 123° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Alkohol und Aether, unlöslich in Wasser.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1482 Substanz gaben bei 745 mm Druck und 13° Temperatur 24,2 ccm Stickstoff.

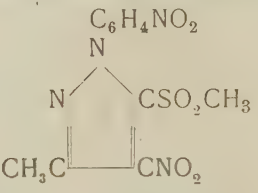
Berechnet	Gefunden
19,08 % N	19,12 % N

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,1856 Substanz gaben 0,1456 $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
10,89 % S	10,77 % S

1-p-Nitrophenyl-3-methyl-4-nitro-5-dioxythiomethyl-pyrazol oder Sulfon des 1-p-Nitro-4-nitropseudothiopyrins.



$C_{11}H_{10}N_4O_6$ 326,29

Behandelt man das Dinitropseudothiopyrin mit oxydierenden Mitteln, so geht es in das Sulfon über. Der Schwefel geht von der zweiwertigen Form in die sechswertige Form über, indem er zwei Sauerstoffatome aufnimmt.

Am besten oxydiert man mit Kaliumpermanganat in essigsaurer Lösung. Zu diesem Zwecke löst man Dinitropseudothiopyrin in Eisessig, fügt etwas mehr als die berechnete Menge Kaliumpermanganat hinzu und kocht etwa eine bis eineinhalb Stunden am Rückflusskühler, so lange bis die Oxydation vollendet ist. Alsdann fügt man, um das überschüssige Kaliumpermanganat zu zerstören, reichlich Alkohol hinzu, kocht das Ganze noch längere Zeit mit fein gepulverter Tierkohle und filtriert schliesslich von dem abgeschiedenen Braunstein und von der Tierkohle ab. Versetzt man alsdann das klare Filtrat mit kaltem Wasser, so scheidet sich das Sulfon als eine voluminöse, weissliche krystallinische Masse ab, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wird. Zur Reinigung löst man das Sulfon in Alkohol, kocht abermals mit Tierkohle und versetzt langsam mit Wasser. Es krystallisiert dann das Sulfon in kleinen, weissen Krystallen aus, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen werden. Es schmilzt bei 177°, ist leicht löslich in Alkohol, schwerer in Aether, unlöslich in kaltem Wasser. Das Sulfon ist eine äusserst beständige Verbindung. Im Rohre kann mit rauchender Salpetersäure nach der Methode von Carius keine vollständige Oxydation des Schwefels zu Schwefelsäure

erreicht werden, selbst nicht dann, wenn man zuerst 12 Stunden auf 200° erhitzte, dann die Kappillare öffnete, um den Druck herauszulassen, wieder zuschmilzt und abermals 36 Stunden auf 300° erhitzt. Trotz der hohen Temperatur und trotz der Länge der Zeit waren die Mengen des gefundenen Schwefels immer zu niedrig.

Um zu besseren Resultaten zu kommen, muss man daher zur Schwefelbestimmung die Methode von Liebig anwenden.

Zu diesem Zwecke werden ein Teil schwefelsäurefreies Kaliumnitrat und 8 Teile schwefelsäurefreies Kaliumhydroxyd fein gepulvert und gut gemischt. Das Gemisch bringt man in einen geräumigen Silbertiegel, bringt die abgewogene Substanzmenge hinzu und mischt mit einem Silberspatel sorgfältig. Alsdann erwärmt man unter Umrühren anfangs gelinde, später stärker bis zum Schmelzen der Masse solange, bis vollständige Oxydation der organischen Substanz eingetreten ist. Die Schmelze wird in heissem Wasser und Salzsäure gelöst, die Lösung mehrere Male mit konzentrierter Salzsäure eingedampft und schliesslich aus der salzsauren Lösung die Schwefelsäure als Bariumsulfat gefällt.

0,1786 Substanz gaben 0,133 $BaSO_4$.

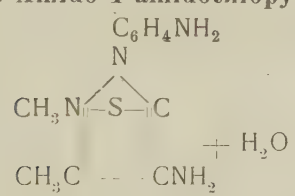
Berechnet	Gefunden
9,82 % S	10,22 % S

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1334 Substanz gaben bei 749 mm Druck und 14° Temperatur 19,8 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
17,21 % N	17,40 % N

1-p-Amido-4-amidothiopyrin.



$C_{11}H_{14}N_4S + H_2O$ 252,33

Wird Dinitrothiopyrin mit geeigneten reduzierenden Agentien behandelt, so werden die Nitrogruppen zu Amidogruppen reduziert.

Man suspendiert das Dinitrothiopyrin in konzentrierter Salzsäure und setzt langsam etwas mehr als die berechnete Menge Zinn hinzu. In der Kälte tritt keine Reaktion ein. Um sie einzuleiten, muss man erwärmen in dem Masse, wie die Reaktion fortschreitet, wobei das Dinitrothiopyrin in Lösung geht. Wenn vollkommen wasserklare Lösung eingetreten ist, ist die Reaktion vollendet, alsdann verdünnt man mit Wasser und macht mit Natronlauge so stark alkalisch, bis das anfangs ausgefallene Zinnhydroxydul wieder in Lösung gegangen ist. Die freie Diamidobase wird dann zum wiederholten Male mit heissem Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms fällt man aus der konzentrierten Chloroformlösung mit Petroläther das Diamidothiopyrin als rötlich weisse Krystallmasse aus. Zur Reinigung löst man den Körper in heissem, absolutem Alkohol und kocht längere Zeit mit Tierkohle. Das entfärbte Filtrat versetzt man mit wenig Petroläther, worauf nach kurzer Zeit kleine, schwach gelb gefärbte Krystalle ausfallen, die abgesaugt und schnell getrocknet werden. Beim Liegen an der Luft und im Lichte nehmen die Krystalle eine dunklere Farbe an. Lösungen färben sich rötlich.

Das 1-p-Amido-4-amidothiopyrin ist löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, wenig löslich in Toluol, unlöslich in Aether und Petroläther. Der Schmelzpunkt liegt bei 207°. Die Diamidobase krystallisiert, wie die Analyse ergab, mit einem Molekül Krystallwasser, das sehr fest am Molekül gebunden ist.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1611 Substanz gaben bei 759 mm Druck und 14° Temperatur 30 ccm Stickstoff.

Berechnet mit	Gefunden
1 H_2O 22,25 % N	22,10 % N
ohne 1 H_2O 23,97 % N	

0,1062 Substanz gaben bei 741 mm Druck und 12° Temperatur 20,2 ccm Stickstoff.

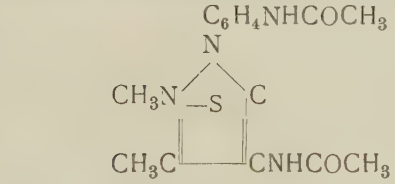
Berechnet mit	Gefunden
1 H_2O 22,25 % N	22,21 % N

Krystallwasserbestimmung.

0,1668 Substanz gaben bei 110—120° bis zum konstanten Gewichte getrocknet einen Verlust von 0,0120 Wasser.

Berechnet für	Gefunden
1 H_2O 7,14 % H_2O	7,19 % H_2O

1-p-Acetylamido-4-acetylamidothiopyrin.



$C_{15}H_{18}N_4O_2S$ 318,35

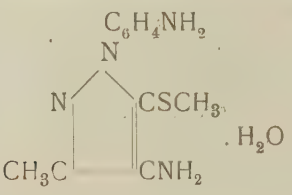
Um die beiden Amidogruppen in Diamidothiopyrin zu acetylieren, übergiesst man die Diamidobase mit Essigsäureanhydrid im Ueberschusse und erhitzt bis zum Sieden. Nach dem Erkalten versetzt man mit Aether, worauf sich die Acetylverbindung als weissliche Krystallmasse abscheidet, die abgesaugt und, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu entfernen, mit Aether gewaschen wird. Zur Reinigung löst man den Körper in Alkohol und kocht bis zur Entfärbung mit Tierkohle. Versetzt man das farblose Filtrat mit wenig Petroläther und reibt mit dem Glasstabe, so erzielt man kleine schneeweisse, feine Krystalle, die bei 273° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich in Aether, Petroläther und Toluol.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1560 Substanz gaben bei 757 mm Druck und 12° Temperatur 23 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
17,64 % N	17,59 % N

1-p-Amido-4-amidopseudothiopyrin.



$C_{11}H_{14}N_4S \cdot H_2O$ 252,33

Um die beiden Nitrogruppen im Dinitropseudothiopyrin zu Amidogruppen zu reduzieren, suspendiert man das Dinitropseudothiopyrin in konzentrierter Salzsäure und setzt unter Erwärmen etwas mehr als die berechnete Menge Zinn hinzu. Die Reduktion setzt erst beim Erhitzen ein, indem allmählich eine wasserklare Lösung entsteht. Man verdünnt alsdann das Reduktionsprodukt mit Wasser und macht mit Natronlauge so stark alkalisch, bis das sich anfangs ausscheidende Zinnhydroxydul wieder in Lösung gegangen ist. Aus dieser alkalischen Lösung schüttelt man die Diamidobase mehrere Male mit heissem Chloroform aus. Das Chloroform destilliert man ab, löst den Rückstand in heissem Wasser und kocht längere Zeit mit Tierkohle. Beim Erkalten des wasserklaren Filtrates scheiden sich lange weisse Krystallnadeln ab, die bei Gegenwart von Luft und Licht an der Oberfläche eine rötliche Farbe annehmen. Sie sind löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform und Toluol, schwer löslich in Ligroin, unlöslich in Aether und Petroläther. Der Schmelzpunkt liegt bei 115°. Die Analyse ergab, dass das Diamidopseudothiopyrin ein Molekül Krystallwasser enthält.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1538 Substanz gaben bei 734 mm Druck und 8° Temperatur 29 ccm Stickstoff.

Berechnet mit 1 H_2O	Gefunden
22,25 % N	22,13 % N

Berechnet ohne 1 H_2O
23,97 % N

Krystallwasserbestimmung

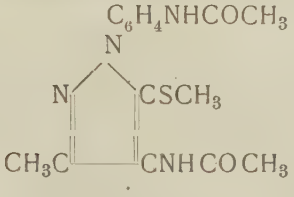
0,1090 Substanz bei 110° bis zum konstanten Gewichte getrocknet, verloren 0,007 Wasser.

Berechnet für 1 H_2O	Gefunden
7,14 % H_2O	6,4 % H_2O

0,1516 Substanz bei 110° bis zum konstanten Gewicht getrocknet, verloren 0,0110 Wasser.

Berechnet für 1 H_2O	Gefunden
7,14 % H_2O	7,27 % H_2O

1-p-Acetylamido-4-acetylamidopseudothiopyrin.



$C_{15}H_{18}N_4O_2S$ 318,35

Will man die beiden Amidogruppen des Diamidopseudothiopyrins acetylieren, so übergiesst man die Diamidobase mit Essigsäureanhydrid. Schon in der Kälte tritt die Reaktion ein, die man zweckmässig auf dem Wasserbade durch Erwärmen unterstützt.

Lässt man das Acetylierungsprodukt erkalten und setzt langsam Aether hinzu, so scheidet sich das Diacetylamidopseudothiopyrin als weisse Krystallmasse ab, die man absaugt und, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu entfernen, mit Aether wäscht. Zur Reinigung löst man den Körper in Alkohol, kocht mit Tierkohle und versetzt das farblose Filtrat mit Aether, worauf sich die Verbindung in kleinen, weissen Krystallen ausscheidet, die bei 235° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Alkohol, schwerer in Wasser, unlöslich in Aether und Petrotäther.

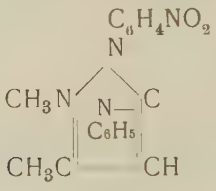
Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1180 Substanz gaben bei 737 mm Druck und 9° Temperatur 17,3 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
17,64 % N	17,31 % N

V.

1-p-Nitrophenyl-2-3-dimethyl-5-anilopyrazol oder 1-p-Nitroanilopyrin.



$C_{17}H_{16}N_4O_2$ 308,28.

Zur Darstellung des 1-p-Nitroanilopyrins diente mir die Darstellungsweise des von Heppner[1] aufgefundenen einfachen Anilopyrins aus dem Antipyrinchlorid zum Vorbilde. Ich habe das Verfahren dahin abgeändert, dass man anstatt des zu Anfang der Arbeit beschriebenen Jodmethylats des 1-p-Nitrophenylchlorpyrazols zweckmässiger das Sulfatmethylat des 1-p-Nitrophenylchlorpyrazols verwendet.

Das 1-p-Nitrophenylchlorpyrazol wird mit einer berechneten Menge reinem Dimethylsulfat auf dem Sandbade solange erhitzt, bis die geschmolzene Masse lebhaft zu schäumen beginnt, ein Zeichen, dass sich das Dimethylsulfat anlagert. Ist die Reaktion vollendet, so versetzt man das abgekühlte Reaktionsprodukt mit einem bedeutenden Ueberschusse von frisch destilliertem Anilin und erhitzt das Gemisch fünf Stunden im Oelbade auf 125—130°. Das erkaltete Reaktionsprodukt löst man in Salzsäure und versetzt mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion, worauf sich sowohl das Anilopyrin als auch das überschüssige Anilin als ein dunkelrotes Oel abscheidet. Von dem Anilopyrin trennt man das Anilin, indem man letzteres mit gespannten Wasserdämpfen übertreibt. Das Anilopyrin

[1]) Ber. 36,3279.

bleibt als eine körnige dunkelrote Masse zurück, die abgesaugt, in Chloroform gelöst, filtriert und mit Alkohol versetzt wird. Es scheidet sich alsdann das Anilopyrin in sehr schönen dunkelroten Krystallen ab, die zur Reinigung noch einmal aus einer Mischung von Chloroform und Alkohol umkrystallisiert werden.

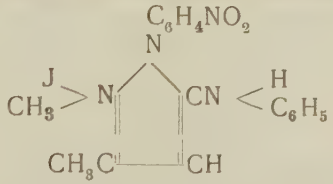
Die Verbindung ist leicht löslich in Chloroform, Aether, Toluol, Benzol und Ligroin, schwerer in Alkohol, unlöslich in Wasser. Das 1-p-Nitroanilopyrin schmilzt bei 168° und ähnelt in seinen Eigenschaften dem entsprechenden Antipyrin und Thiopyrin. Es hat jedoch einen bedeutend stärker basischen Charakter und bildet mit Säuren wohl charakterisierte Salze. Silbernitratlösung wird in der Wärme von Anilopyrin reduziert.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2052 Substanz gaben bei 765 mm Druck und 12° Temperatur 31,2 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
18,22 % N	18,33 % N

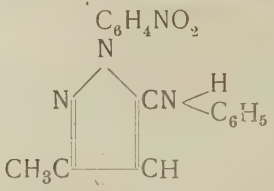
Jodwasserstoffsaures Salz des 1-p-Nitroanilopyrins.



$C_{17}H_{17}N_4O_2J$ 436,25

Zur Darstellung des jodwasserstoffsauren Salzes des 1-p-Nitroanilopyrins lösst man das Anilopyrin in verdünnter Salzsäure und versetzt die Lösung mit einer konzentrierten Jodkaliumlösung. Sofort fällt das jodwasserstoffsauere Salz als rötliches Oel aus, das nach kurzer Zeit beim Reiben fest wird. Aus heissem Wasser umkrystallisiert, erzielt man schöne, rote Krystalle, die bei 192° schmelzen. Sie sind löslich in Alkohol und heissem Wasser, unlöslich in kaltem Wasser, Aether und Benzol. Das jodwasserstoffsaure Salz des 1-p-Nitroanilopyrins stellt gleichzeitig das Jodmethylat des 1-p-Nitrophenylanilinopyrazols dar. Spaltet

man Jodmethyl im Vakuum durch Erhitzen ab, so kommt man zu dem 1-p-Nitrophenylanilinopyrazol selbst,



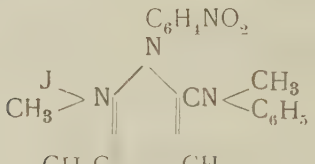
das jedoch nicht krystallinisch erhalten werden konnte.

Jodbestimmung.

0,2406 Substanz gaben 0,1302 Ag J.

Berechnet	Gefunden
29,11 % J.	29,25 %

Jodmethylat des 1-p-Nitroanilopyrins.



$C_{18}H_{19}N_4O_2J$ 450,27.

Gegen Jodmethyl verhält sich das Anilopyrin genau so wie das entsprechende Thiopyrin.

In der Kälte tritt mit Jodmethyl keine Reaktion ein. Kocht man dagegen das Anilopyrin auf dem Wasserbade mit einem bedeutenden Ueberschusse von Jodmethyl und fügt wenig Alkohol hinzu, so lagert sich nach längerer Zeit das Jodmethyl an und, indem immer mehr die rote Farbe des Anilopyrins verschwindet, entsteht schliesslich eine gelbe Lösung des gebildeten Jodmethylates von 1-p-Nitroanilopyrin. Das überschüssige Jodmethyl und den Alkohol verdampft man, löst das Jodmethylat in wenig Chloroform und versetzt mit Aether, worauf beim Reiben mit dem Glasstabe das anfangs ölig abgeschiedene Produkt bald krystallinisch wird. Rein erhält man das Jodmethylat, indem

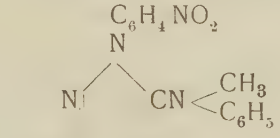
man die Verbindung in Alkohol löst und langsam Aether hinzufügt, bis der Körper zu krystallisieren beginnt. Das Jodmethylat stellt schöne kanariengelbe Krystalle dar, die bei 182° schmelzen. Es ist leicht löslich in Alkohol und Chloroform unlöslich in Aether.

Jodbestimmung.

0,1340 Substanz gaben 0,0700 AJ.

Berechnet	Gefunden
28,20 % J	28,24 % J

1-p-Nitrophenyl-3-methyl-5-anilinomethylpyrazol oder 1-p-Nitropseudoanilopyrin.



$C_{17}H_{16}N_4O_2$ 308,28

Wie die Jodmethylate der Thiopyrine beim Erhitzen Jodmethyl abspalten, und in die Pseudothiopyrine übergehen, so spaltet auch das Jodmethylat des 1-p-Nitronanilopyrins Jodmethyl ab und geht in das entsprechende isomere Pseudoanilopyrin über.

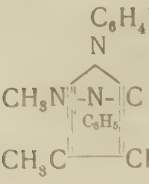
Zu diesem Zwecke erhitzt man das Jodmethylat des 1-p-Nitroanilopyrins im Vakuum auf ca. 200°, bis die Masse zu schäumen beginnt und Jodmethyl entweicht. Man erhitzt solange, bis das Schäumen aufhört und die Masse gleichförmig geworden ist. Es bleibt dann ein grünes Oel zurück, das sich in heissem, absolutem Alkohol löst und beim Erkalten krystallinisch wird. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erzielt man wunderschöne, lange, gelbe Nadeln, die bei 100° schmelzen. Das 1-p-Nitropseudoanilopyrin ist leicht löslich in Alkohol, fast unlöslich in Wasser.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2096 Substanz gaben bei 772 mm Druck und 15° Temperatur 31,8 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
18,22 % N	18,27 % N

1-p-Amidoanilopyrin.

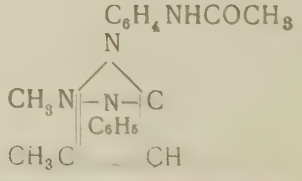


$C_{17}H_{18}N_4$ 278,29.

1-p-Nitroanilopyrin wird in saurer Lösung zu 1-p-Amidoanilopyrin reduziert.

Zu diesem Zwecke löst man 1-p-Nitroanilopyrin in konzentrierter Salzsäure und fügt unter Erwärmen langsam etwas mehr als die berechnete Menge Zinn hinzu. Wenn die Reaktion vollendet ist, verdünnt man mit Wasser und macht mit Natronlauge so stark alkalisch, bis das anfangs ausfallende Zinnhydroxydul wieder in Lösung gegangen ist. Die freie Amidobase schüttelt man mehrere Male mit Chloroform aus. Das Chloroform destilliert man bis auf ein kleines Volumen ab und fällt aus der konzentrierten Lösung mit Petroläther das 1-p-Amidoanilopyrin als eine weisse Krystallmasse aus. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Benzol erhält man die Verbindung rein.

Das 1-p-Amidoanilopyrin stellt ein kleines, weisses, krystallinisches Pulver dar, das bei 175° schmilzt. Es ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol und Benzol, schwer löslich in Wasser und unlöslich in Aether und Petroläther. Mit Säuren bildet es leicht lösliche Salze. Silbernitratlösung wird zu metallischem Silber reduziert. Mit Essigsäureanhydrid bildet es das entsprechende Acetylderivat,



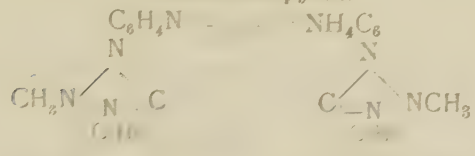
das jedoch nicht krystallinisch zu erhalten war.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,1120 Substanz gaben bei 749 mm Druck und 13° Temperatur 19 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
20,18	19,96

Azobisanilopyrin.



$C_{21}H_{32}N_8$ 552,56.

Reduziert man das 1-p-Nitroanilopyrin anstatt in saurer Lösung in neutraler Lösung mit Aluminiumamalgam, so kommt man zu der obengenannten Azoverbindung, zu der auch Gehsing in der ortho Reihe gelangt war.

Man löst Anilopyrin in Alkohol, dem man etwas Chloroform hinzugefügt hat, und fügt in reichlichem Überschuss fein zerriebenes Aluminiumamalgam hinzu. Nach Zusatz von einigen ccm Wasser erhitzt man auf dem Wasserbade ca. zehn Minuten und filtriert von dem Aluminiumhydroxyd ab. Nach dem Verjagen des Chloroforms krystallisiert dann aus der alkoholischen Lösung das Azobisanilopyrin in schönen roten Krystallen aus. Es ist leicht löslich in Chloroform und verdünnten Säuren, sehr schwer löslich in Aether, Benzol und Alkohol. Fällt man es aus seiner sauren Lösung mit Natronlauge aus, so ist es plötzlich, aber nur für kurze Zeit, leicht löslich in Aether und Benzol und lässt sich mit diesen Lösungsmitteln ausschütteln. Ist es aber einmal wieder aus diesen Lösungsmitteln auskrystallisiert, so ist es wieder schwer löslich in Benzol und Aether. Zur Reinigung krystallisiert man das Azobisanilopyrin mehrere Male aus einer Mischung von Chloroform und Alkohol um. Es schmilzt eingeraten bei 224°. Beim Erhitzen zersetzt es sich und entwickelt einen, für die Azokörper charakteristischen gelben Dampf.

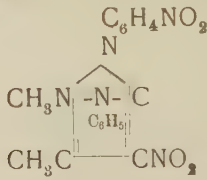
Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,0924 Substanz gaben bei 774 mm Druck und 12° Temperatur 15,2 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
20,33 % N	20,02 % N

VI.

1-p-Nitrophenyl-2-3-dimethyl-4-nitro-5-anilopyrazol oder 1-p-Nitro-4-nitroanilopyrin.

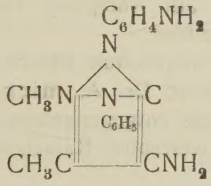


$C_{17}H_{15}N_5O_4$ 353,31.

Wie man das Mononitroanilopyrin aus dem Sulfatmethylat des 1-p-Nitrophenylchlorpyrazols gewinnen kann, so lässt sich auch das Dinitroanilopyrin aus dem Sulfatmethylat des 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-4-nitro-5-chlorpyrazols gewinnen. Es ist jedoch nötig, das Sulfatmethylat des Dinitrochlorpyrazols in reinem krystallinischem Zustande herzustellen, da geringe Mengen von überschüssigem Dimethylsulfat die Bildung des Dinitroanilopyrins bedeutend beeinträchtigen. Man erhitzt das Dinitrochlorpyrazol mit einem bedeutenden Ueberschusse von reinem Dimethylsulfat 6 Stunden im Oelbade auf 115—120°. Versetzt man alsdann das gebildete Sulfatmethylat langsam unter Reiben mit dem Glasstabe mit Aether, so fällt es als weisses krystallinisches Pulver aus, das abgesaugt und mit Aether gewaschen wird. Dieses krystallinische von Dimethylsulfat vollständig befreite Sulfatmethylat erhitzt man mit einem bedeutenden Ueberschusse von frisch destilliertem Anilin im Oelbade 4 Stunden auf 130°. Das Reaktionsprodukt weicht man mit Salzsäure auf und macht mit nicht allzu konzentrierter Natronlauge alkalisch. Das gebildete Dinitroanilopyrin wird von dem überschüssigen

Anilin getrennt, indem man die Flüssigkeit wieder ansäuert. Das Dinitroanilopyrin bleibt als mehr oder weniger braun gefärbte körnige Masse ungelöst zurück, während das salzsaure Anilin in Lösung geht. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Eisessig erhält man schliesslich das Dinitroanilopyrin in rein gelben Schuppen, die bei 192° schmelzen. Die Verbindung ist löslich in Eisessig, Chloroform und Benzol, wenig löslich in Alkohol, Aether und konzentrierter Salzsäure, unlöslich in Wasser. Durch den Eintritt einer zweiten Nitrogrupge in 4 Stellung hat es seinen basischen Charakter verloren und vermag mit Säuren keine Salze mehr zu bilden. In saurer Lösung mit Zinn und Salzsäure, werden die Nitrogruppen zu Amidogruppen reduziert und es resultiert das

1-p-Amido-4-amidoanilopyrin,



das ein weisses krystallinisches Pulver darstellt und bei 189° schmilzt.

Reduktionsversuche mit Aluminiumamalgam, die bei dem Mononitroanilopyrin einem Azokörper gaben, führten nicht zu einer dem Dinitroanilopyrin entsprechenden Azoverbindung.

Stickstoffbestimmung nach Dumns.

0,1768 Substanz gaben bei 762 mm Druck und 11° Temperatur 25,5 ccm Stickstoff.

Berechnet	Gefunden
19,87 % N	20,11 % N

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Universität Rostock auf Anregung von Herrn Professor Dr. A. Michaelis ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Michaelis, auch an dieser Stelle für das mir stets entgegengebrachte grosse Interesse und für die mir erteilten wertvollen Ratschläge aufrichtig zu danken.

Lebenslauf.

Ich, Marten, Heinrich, Nikolaus Boie, bin geboren am 26. Februar 1882 zu Kronprinzenkoog als Sohn des Landmanns Johann Boie. Bis zum zwölften Lebensjahre besuchte ich die Volksschule in Eddelack und von da ab das Gymnasium zu Meldorf. Im Jahre 1901 widmete ich mich dem Apothekerberufe und bestand im Jahre 1904 die pharmazeutische Vorprüfung in Rostock. Nach einjähriger Konditionszeit in Karlsruhe und Strassburg studierte ich darauf an den Universitäten in Berlin, Freiburg und Rostock Pharmazie und Naturwissenschaften. Im Jahre 1907 bestand ich in Rostock das pharmazeutische Staatsexamen und im nächsten Jahre das chemische Verbandsexamen.

Im chemischen Universitätslaboratorium zu Rostock bearbeitete ich vorliegende Inaugural-Dissertation und bestand das Rigorosum am 30 Juli 1910.